

LE COMA

ÉTUDE PATHOGÉNIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 22 Juillet 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre DUBOR

Interne de l'Hôpital psychiatrique du Vinatier

Né le 7 Octobre 1929, à RABAT (Maroc)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Éditeurs

42, quai Gailleton, 42

—
1955

LE COMA — ETUDE PATHOGENIQUE

LE COMA

ÉTUDE PATHOGÉNIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 22 Juillet 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre DUBOR

Interne de l'Hôpital psychiatrique du Vinatier

Né le 7 Octobre 1929, à RABAT (Maroc)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Éditeurs
42, quai Gailleton, 42

1955

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire M. LEPINE. | Doyen M. HERMANN.
Assesseur M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL,
LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND MAZEL, LEULIER.

PROFESSEURS

Clinique médicale A.	MM. FROMENT.
Clinique médicale B.	P. RAVAULT.
Clinique chirurgicale A.	SANTY.
Clinique chirurgicale B.	WERTHEIMER.
Clinique ophtalmologique.	BONNET.
Clinique urologique.	CIBERT.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.	DUFOURT.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.	GATE.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.	DECHAUME.
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.	SEDALLIAN.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.	GUILLEMINET.
Clinique gynécologique.	POLLOSSON.
Clinique obstétricale.	PIGEAUD.
Clinique stomatologique.	DUCLOS.
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.	BERNHEIM.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	MAYOUX.
Physiologie.	HERMANN.
Anatomie pathologique.	MARTIN J.-F.
Physique biologique, radiologie et physiothérapie.	PONTHUS.
	(détaché à Beyrouth)
Parasitologie et pathologie exotique.	GARIN.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.	ROCHET.
Chimie organique et toxicologie.	CHAMBON.
Pathologie générale et expérimentale.	JOSSERAND.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.	DELORE.
Anatomie.	GABRIELLE.
Pathologie interne.	CROIZAT.
Chimie biologique et médicale.	ENSELME.
Pathologie chirurgicale.	MALLET-GUY.
Histologie.	NOEL.
Pharmacie galénique et matière médicale.	REVOL.
Médecine du Travail.	BOURRET.
Thérapeutique.	LEVRAT.
Hygiène, action sanitaire et sociale.	SOHIER.
Biologie médicale et pharmacodynamie.	JOURDAN.
Propédeutique chirurgicale.	BERTRAND.
Botanique et cryptogamie.	NETIEN.
Chimie analytique pharmaceutique.	BADINAND.
Médecine légale et déontologie.	ROCHE.
Pharmacie et pharmacologie.	DREVON.



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique. M. BANSSILLON | Physique biologique. M. BERGER.

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Parasitologie. MM. COUDERT.	Bactériologie. MM. BERTOYE A.
Parasitologie. ROMAN.	Physiologie. CHATONNET.
Histologie. X...	Physiologie. CIER.
	Biochimie médicale. CREYSSSEL R.

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale MM. BRUN.	MM. Orthopédie. MARION Joseph.
Pathologie médicale. GIRARD M.	Obstétrique. BROCHIER.
Pathologie médicale. GIRARD P.	Obstétrique. MAGNIN.
Pathologie médicale. JEUNE.	Obstétrique. MATHIEU J.
Pathologie médicale. VACHON.	Anatomie pathologique. GUICHARD.
Pathologie médicale. GALLY.	Anatomie. LATARJET.
Pathologie médicale. GONIN.	Urologie. PERRIN.
Pathologie chirurgicale. BERARD.	Ophtalmologie. PAUFIQUE.
Pathologie chirurgicale. DESJACQUES.	Neuro-chirurgie. LECUIRE.
Pathologie chirurgicale. LABRY.	Oto-rhino-laryngologie. X...
Pathologie chirurgicale. TRILLAT.	Dermato-syphiligraphie. THIERS.
Pathologie chirurgicale. DARGENT.	Médecine légale et Méde-
Pathologie chirurgicale. MANSUY.	cine du Travail. X...
Pathologie chirurgicale. GUILLET.	

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES - AGREGES

Hygiène. M. BENAZET.	Pharmacie et Pharmacologie. M. CIER André.
Histologie. M. DUMONT Louis.	Chimie organique
Physique et Biologie. M. MORET.	et Toxicologie. M. PERROT Louis.

LES EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. DECHAUME ; Assesseurs : MM. REVOL L.,
GIRARD P. et GIRARD M.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA FEMME

A MON FILS JEAN-PHILIPPE

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS DECEDES

A MES PARENTS

Ce travail est aussi le leur. Puissent-ils y trouver le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR JEAN DECHAUME

Professeur de Clinique Psychiatrique et d'Hygiène Mentale
Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions d'avoir déterminé notre orientation psychiatrique. Interne dans son service, nous avons apprécié pleinement son accueil bienveillant ainsi que la haute valeur humaine et médicale de son enseignement.

Il a accepté de nous guider dans l'élaboration de ce travail et il nous a fait l'honneur de présider notre jury.

Nous le prions d'accepter le témoignage de notre profonde gratitude.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

A MONSIEUR LE PROFESSEUR REVOL

*Professeur de Pharmacie Galénique et de Matière Médicale
Pharmacien Chef de l'Hôpital Psychiatrique du Vinatier*

Nous avons toujours été très sensible à l'amabilité de son accueil et à l'intérêt qu'il a manifesté pour notre travail.

Nous le prions d'accepter le témoignage de notre profonde gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être parmi nos juges.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAUL GIRARD

Médecin des Hôpitaux

Les circonstances ne nous ont pas permis de suivre son service. Nous avons pu cependant apprécier la haute tenue de son enseignement. Nous lui sommes profondément reconnaissant de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger à notre jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARCEL GIRARD

Médecin des Hôpitaux

En remerciement de l'honneur qu'il nous a fait de juger ce travail.

A NOS MAÎTRES DE L'HÔPITAL DU VINATIER

A MONSIEUR LE DOCTEUR ACHAINTRE

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Nous avons trouvé en lui une compréhension profonde. Il a contribué pour une large part à l'élaboration de notre travail en nous faisant bénéficier de ses critiques amicales et de ses nombreux conseils tout en nous ouvrant largement les portes de son service.

Qu'il trouve ici l'expression de notre vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BALVET

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Nous avons été enrichi par son enseignement. Son sens profond de l'humain, le grand intérêt qu'il a toujours porté à l'hôpital psychiatrique et à son développement, nous ont fait apprécier les contacts fréquents avec l'homme et le médecin.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RÉQUET

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHRISTY

A MONSIEUR LE DOCTEUR BEAUJARD

A MONSIEUR LE DOCTEUR BROUSSOLLE

Médecins des Hôpitaux Psychiatriques

Nous regrettons de n'avoir pas pu suivre leur service.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI BONNET

Ancien Chef de Clinique

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Il nous a fait bénéficier de ses connaissances électrophysiologiques et cliniques.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL CARRIER

Chef de Clinique Neuro-Psychiatrique

En le remerciant de l'aide et des conseils qu'il nous a apportés pour cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR REYSS-BRION

Chef de Clinique Neuro-Psychiatrique

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANGEL

Ancien Interne des Hôpitaux

A NOS CAMARADES DE L'INTERNAT DE L'HOPITAL
DU VINATIER

A TOUS LES MEMBRES DU PERSONNEL
DE L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE DU VINATIER

Dont le travail minutieux nous a permis de réaliser une documentation abondante.

AVANT-PROPOS

Avant d'aborder l'étude pathogénique des comas, nous précisons, dans un chapitre préparatoire, leurs caractéristiques essentielles, leurs limites, et leurs diverses modalités d'expression.

Pour les auteurs classiques, le coma est une affection grave, caractérisée avant tout par un trouble important des fonctions de relation (conscience, motricité, sensibilité, réflexes) avec conservation relative des fonctions végétatives.

La nomenclature habituelle décrit aux comas deux formes extrêmes entre lesquelles tous les intermédiaires sont possibles. Une des difficultés de cette étude réside justement dans la grande diversité des états que la pratique courante groupe sous cette commune dénomination (l'énumération et la description de ces différents aspects cliniques seront reprises dans le chapitre premier).

La phase descriptive de l'étude des comas a semblé pendant longtemps l'unique intérêt de cette question ; mais par la suite, un effort de systématisation a fait entrer cette étude dans une deuxième phase orientée vers la recherche étiologique, elle-même rapidement suivie d'un troisième temps pendant lequel en furent particulièrement étudiés les mécanismes de production. C'est dans cet essai de recherche pathogénique que nous situons l'essentiel de ce travail.

Il faut insister dans cette introduction sur l'intérêt de ne plus faire du coma une étude que nous qualifierons de « négative », s'attachant surtout à la description des multiples phénomènes déficitaires qui le caractérisent ; par contre, nous mettrons l'accent sur les phénomènes « positifs », constructifs, qui nous permettent de le situer à l'extrême sommet des réactions d'adaptation dont il constitue d'une manière certaine l'élément majeur et paroxyslique.

Nous pensons que cette conception, loin de limiter son intérêt à la seule étude des comas, pourrait s'avérer très fructueuse pour aborder sous un angle nouveau les grands syndromes de la psychiatrie classique. Dans cette thèse, exclusivement consacrée au coma, nous nous permettrons seulement de souligner la parenté, voire la similitude de nombreuses périodes du pré-coma avec certains « états » chroniques couramment rencontrés. Nous voudrions de cette manière donner un nouvel appoint à la conception de la « maladie mentale » considérée elle aussi, non plus seulement sous l'angle « négatif » de la perturbation d'une ou de plusieurs fonctions, mais sous un point de vue infiniment plus humain et plus fécond, comme une réaction « positive, constructive mais inadaptée ».

Ce travail est divisé en plusieurs parties :

Dans le premier chapitre intitulé « Rappel clinique », nous citons rapidement en les décrivant les principaux signes qui entrent dans la constitution du « syndrome coma ». Nous passons en revue les différentes variétés étiologiques décrites.

Dans le deuxième chapitre nous exposerons les différents documents cliniques et biologiques (portant sur plus de 2.300 comas) auxquels nous a conduits une étude systématique de la cure de Sakel.

Dans le troisième chapitre, après un rappel des hypothèses classiques et de la dynamique cérébrale, nous présenterons les conclusions pathogéniques que nous avons tirées de cette étude. Nous atteignons là ce qui représente le centre d'intérêt de ce travail en proposant une hypothèse sur le mécanisme pathogénique des comas.

Enfin, nous consacrons le dernier chapitre aux données thérapeutiques qui peuvent être naturellement déduites de cette conception.

RAPPEL CLINIQUE

Précisons en ce début de chapitre que nous avons employé à dessein le terme « rappel » pour mettre l'accent sur l'importance relativement faible que nous attribuons dans cette thèse à la description clinique. Il ne s'agit pas ici d'une étude approfondie des différents symptômes du coma, mais d'une description rapide, d'une numération des signes principaux qui le caractérisent.

Nous nous inspirerons très souvent de la description minutieuse apportée en 1942 dans sa thèse par Guy Tardieu.

Nous étudierons successivement les différentes modifications que l'on peut observer :

a) *Dans les fonctions de relation* (conscience, motricité, sensibilité, réflexes) ;

b) *Dans les fonctions végétatives* (respiratoires, circulatoires et thermiques).

MODIFICATIONS TROUVEES

DANS LES DIFFERENTES FONCTIONS DE RELATION

A. — Les troubles de la conscience.

Les troubles de la conscience constituent l'élément essentiel du coma. Etymologiquement, le mot « coma », dérivé du grec, signifie sommeil. C'est aussi le fait de la conception populaire, pour laquelle être dans le coma équivaut à être inconscient. Et cette conception garde actuellement toute sa valeur et sa profonde réalité.

Le principal défaut de cette notion pourtant très classique, c'est avant tout son imprécision. En effet, sont groupés sous ce terme unique des états de conscience multiples et variés allant de l'état de vigilance normale à la suppression de conscience la plus complète. Une telle défaillance de la nomenclature ne va pas sans créer de multiples problèmes ; pour obvier à cette insuffisance de langage des qualificatifs furent ajoutés. Actuellement on appelle « coma carus » une suppression de conscience complète associée à une abolition totale de l'activité motrice, sensitive et réflexe, les fonctions végétatives pouvant être perturbées ou non. Une abolition incomplète de la conscience, avec persistance de quelques réactions sensitives ou motrices, est au contraire appelée « coma vigile ».

Le premier problème qui se pose lorsqu'on se trouve en présence d'un malade privé de conscience est de déterminer s'il s'agit véritablement d'un coma ou si l'on a affaire à d'autres états voisins tels que la syncope ou le sommeil profond.

Le diagnostic différentiel avec la syncope est facile. En effet la lipothymie, les troubles cardiaques et respiratoires sont caractéristiques de cette dernière. Il faut cependant remarquer qu'il existe au cours d'authentiques comas des phases d'inhibition végétative qui peuvent par leur intensité aboutir à une véritable syncope ; nous reviendrons d'ailleurs plus longuement sur ce point dans les chapitres suivants.

Beaucoup plus délicate s'avère la distinction entre le coma et le sommeil profond. En effet, si, classiquement, il est facile de les différencier en se basant sur le caractère réversible du sommeil, très souvent cette discrimination est rendue malaisée, qu'il s'agisse d'un sommeil très profond ou d'un coma peu intense. La difficulté est maxima lorsque le sujet passe en quelques heures d'une phase de sommeil normal à une phase comateuse. Nous étudierons ce phénomène dans un chapitre ultérieur, à propos des comas insuliniques. En principe, les comas s'accompagnent de modifications végétatives marquées (pouls, température, tension artérielle, glycémie, etc...). Cependant nous constaterons que tous les intermédiaires peuvent se voir entre le sommeil banal et le plus authentique coma.

Nous n'avons envisagé ici que les deux plus importants diagnostics différentiels. Il en existe cependant d'autres, plus rares, que nous ne ferons que citer.

— Tout d'abord les manifestations pithiatiques ; elles sont parfois difficiles à reconnaître, mais généralement les antécédents psychiatriques de la malade (il s'agit souvent d'une femme), l'apparence trop parfaite de l'inconscience et quelques « fausses notes » dans la scène clinique (clignotements des paupières, respiration trop rapide et haletante...) suffisent le plus souvent à orienter le diagnostic dans le bon sens.

— Nous citerons ensuite sans nous y arrêter un équivalent épileptique rare, étudié par Gelineau : la narcolepsie.

— Enfin nous reconnaitrons facilement la perte de connaissance, des asphyxies laryngées, par la cyanose et le tirage qui les caractérisent.

Le diagnostic de coma étant posé il s'agit d'apprécier la qualité, la profondeur, en un mot l'importance du trouble considéré. Nous pouvons parfois être en présence d'un malade pré-comateux, relativement conscient, parlant peu et ne présentant qu'une faible activité spontanée. De tels cas peuvent passer, après un examen sommaire, pour une somnolence banale, qu'une petite tape ou une simple parole auront rapidement effacée. A cette période, il est encore capable de répondre correctement aux questions qui lui sont posées ; cependant, le débit du langage est lent, la parole embarrassée, les réponses sont pénibles et peu précises.

A un degré de plus, le malade est franchement inconscient, et c'est à peine si l'on peut, après de multiples sollicitations obtenir un grognement, une parole plus ou moins franche, et parfois, un mouvement pour éloigner les gêneurs. Il est incapable de répondre à une question simple, se contentant de répéter le dernier mot qu'il vient d'entendre d'un façon purement automatique.

Lorsqu'on est en présence d'un coma encore plus profond, la suppression des facultés intellectuelles est totale, l'inertie à peu près complète, et l'aspect général du malade rappelle celle d'une personne en plein sommeil ; même une excitation violente (pincement, appel du nom à voix forte, secousses répétées...) est absolument sans effet ; le malade est à ce moment complètement coupé du monde extérieur : le stade du coma « carus » est atteint.

Il est fréquent de rencontrer, surtout à la phase de début des comas, des périodes d'agitation plus ou moins intense qui

viennent entrecouper des périodes de somnolence ordinaire (nous verrons plus en détail dans les chapitres suivants cette question). Lorsque cette agitation est primitive, il est parfois difficile de la rattacher à la phase de début d'un coma d'autant qu'il arrive assez souvent que cette manifestation tourne court sans qu'il y ait par la suite installation d'un coma véritable. Dans d'autres cas, cette agitation persiste longtemps, réalisant un coma d'un genre un peu particulier, avec inconscience partielle, allant de pair avec une activité motrice désordonnée, qui pourra d'ailleurs se manifester durant la totalité du coma.

Lorsque les troubles de la conscience ne sont pas complets, il peut s'agir de deux états différents : tantôt il s'agira d'une agitation avec forte surcharge anxieuse, pouvant réaliser un véritable « raptus » ; tantôt une note euphorique plus ou moins nette donne l'impression d'un état hypomaniaque ou même d'un état maniaque franc. Dans certains cas se rapprochant de ces derniers, c'est un tableau extrêmement voisin de l'ivresse alcoolique qui sera réalisé. (Cette question sera d'ailleurs reprise dans les chapitres consacrés à l'interprétation pathogénique des grands symptômes du coma.)

Après cette étude succincte des perturbations survenues dans le domaine de la conscience, on envisagera les différentes modifications trouvées dans les fonctions motrices.

B. — Les troubles de la motricité.

Ils font classiquement partie des symptômes positifs d'un coma. De fait, comme pour les troubles de la conscience, ils peuvent aller depuis la simple apathie jusqu'à l'immobilité la plus absolue ; les mouvements observés sont d'ailleurs de nature fort variable : c'est ainsi que l'on peut obtenir, parfois après de multiples sollicitations, l'exécution d'un ordre simple (lorsqu'il s'agit d'un coma peu profond) ou bien quelques mouvements de défense destinés à éloigner les personnes qui l'examinent (dans les comas d'importance moyenne) ; il arrive aussi que l'on assiste à quelques mouvements convulsifs réalisant dans certains cas de véritable crises d'épilepsie. Celles-ci sont d'ailleurs de durée fort variable : tantôt il ne s'agira que de

mouvements fugaces, survenus soit au début soit, au contraire, au décours d'un coma (certains auteurs insistent sur la signification particulièrement grave de telles manifestations) ; tantôt ils persisteront longtemps et le diagnostic d' « état de mal épileptique » pourra être évoqué.

Le tonus musculaire est également perturbé dès le début du coma. On constate, après un examen sommaire, que les réactions toniques assurant la station debout sont considérablement diminuées alors que, sur le malade couché, la répartition du tonus est assurée d'une manière anormale, réalisant en certains endroits des contractures importantes, s'opposant à d'autres groupes musculaires fortement relâchés. Nous insisterons tout particulièrement sur les mouvements de flexion-extension des membres, qui sont très difficilement obtenus à cause des contractures des muscles fléchisseurs de la cuisse ou du bras.

L'origine de ces contractures anormales a été longtemps discutée ; pour certains auteurs elles se rapprocheraient, par leur caractère labile, des contractions volontaires ; pour d'autres, il s'agirait plutôt d'une raideur méningée ou même extra-pyramidale. Guy Tardieu pense qu'il s'agit en fait de phénomènes comparables à ceux que l'on peut observer dans certaines attitudes négativistes des schizophrènes ou de certains états démentiels séniles.

Pour terminer cette étude des modifications motrices au cours des comas, nous citerons un fait d'observation courante, que l'on retrouve également au cours des états schizophréniques : nous voulons parler de la persévération des attitudes. Ce phénomène fréquent, facile à observer, ne présente pas ici d'intérêt particulier et nous nous contenterons de le citer en passant.

C. — Les troubles sensitifs.

Ils sont toujours présents, mais à des degrés différents, discrets dans les comas vigiles, ils sont au contraire maxima dans les comas carus ; dans ces derniers, les malades sont absolument insensibles à toute sollicitation venant de l'extérieur, même violente.

Entre ces deux extrêmes, se trouve toute une foule d'états intermédiaires pouvant porter, soit sur la sensibilité en général, soit sur des formes particulières de la sensibilité.

Il semble que la première forme de sensibilité qui disparaît, soit la sensibilité fine et superficielle ; ensuite, la sensibilité profonde, qui peut persister malgré une suppression de conscience presque totale ; enfin, la sensibilité thermo-algésique semble être la dernière à disparaître ; encore faudrait-il remarquer que, si l'organisme ne réagit pas par un mouvement à une stimulation nociceptive, cela n'implique pas absolument l'absence de réceptivité, nous avons en effet observé chez différents malades une réponse électroencéphalographique aux pincements ou douleurs de toutes sortes, objectivée par une accélération des rythmes désynchronisés. Ce phénomène a été souvent la seule traduction d'une réceptivité quelconque, encore faut-il signaler qu'il n'apparaît qu'avec un retard parfois important (10 et 15 secondes) et qu'il disparaît lorsque le coma devient très profond.

D. — Les troubles réflexes.

Si l'on en croit la définition classique, l'aréflexie est de règle au cours des comas. En fait, il arrive fréquemment d'obtenir les réflexes jusqu'à un stade parfois fort avancé.

La difficulté de leur recherche, gênée par les contractures musculaires, pourrait bien expliquer cette diversité d'opinion. En effet, il est parfois très difficile d'affirmer l'existence, ou au contraire la disparition d'un réflexe, lorsque les conditions de relâchement musculaire ne sont pas obtenues. Toutefois il semble bien que, durant un coma peu profond, on peut trouver des réflexes tendineux (rotuliens, achiléens, bicipitaux, etc...). Ce n'est que dans les comas très profonds, avec forte hypotonie musculaire, que l'on peut constater une aréflexie tendineuse complète.

Les réflexes cutanés persistent également durant toute une partie du coma ; le cutané plantaire reste en particulier en flexion dans les comas peu profonds ; lorsque la symptomatologie s'aggrave, il arrive fréquemment de trouver un signe de

Babinski uni ou bi-latéral, accompagné parfois des signes de Gordon, de Schaeffer et de Oppenheim. L'absence de toute réaction réflexe à des stimuli cutanés se rencontre dans les comas extrêmement profonds et peut comporter un pronostic péjoratif.

MODIFICATIONS TROUVEES DANS LES DIFFERENTES FONCTIONS VEGETATIVES

A. — Les troubles respiratoires.

Ils représenteraient, d'après Guy Tardieu, « l'élément le plus important de l'évolution des comas ». Ils sont de nature souvent diverse, et si certains sont considérés comme bénins (accélération, profondeur, tonalité modifiée, etc...), d'autres comportent un pronostic plus mauvais (augmentation simultanée de la fréquence et de la profondeur, rythme de Kismaul ou de Cheynes-Stokes).

Parmi les premières manifestations, citons la respiration ample et sonore, fréquemment observée. Ce type de modification se trouve généralement associé à une diminution de fréquence, et survient de préférence au cours des comas moyennement profonds. Il est comparable à celui que l'on peut observer lors de sommeil très marqué et, la plupart du temps reste influençable par une sollicitation suffisamment forte.

Une accélération progressive (jusqu'à 35 mouvements par minute) se rencontre aussi fréquemment au début des comas, ou lorsque ceux-ci ne sont pas très profonds. Elle se double généralement d'une diminution d'amplitude, réalisant ainsi une respiration superficielle et rapide. Comme pour la précédente, une excitation mécanique (pincement, piquûre de la peau, etc...) se montre en général capable de supprimer de telles modifications.

L'apparition simultanée de mouvements respiratoires amples et accélérés se voit souvent au cours de comas plus graves, et leur entrée dans la scène clinique semble justifier un pronostic

défavorable. Il arrive fréquemment de trouver en outre de profondes altérations à l'auscultation pulmonaire : c'est ainsi que l'on peut entendre soit des bouffées de ronchus ou de sibilances, soit de véritables foyers de râles sous-crépitaux fins. Par la suite, tous ces signes auscultatoires disparaissent, noyés dans un amoncellement de râles trachéaux, qui laissent prévoir le développement ultérieur de véritables syndromes œdémateux à signification particulièrement grave. A cette occasion, nous croyons utile d'insister sur la fréquence, sinon sur l'importance, des modifications congestives et œdémateuses, qu'il est courant de rencontrer dans le développement habituel des comas. Certains auteurs ont voulu voir dans cette concomitance clinique la preuve d'une étiologie et d'une pathogénie neuro-végétative commune. (Cette question sera étudiée plus à fond dans la partie pathogénique de ce travail.)

D'autres modifications respiratoires se rencontrent encore dans les comas relativement profonds ; nous voulons parler des rythmes de Cheynes-Stockes et de Küssmaul.

Le rythme de Cheynes-Stockes se manifeste surtout par l'augmentation, puis la diminution progressive de l'amplitude respiratoire, réalisant alternativement de courtes périodes d'hyperpnée puis d'apnée bien caractéristiques.

Dans la respiration de Küssmaul, les variations d'amplitude sont plus durables, et consistent essentiellement en une inspiration lente et progressive, suivie d'une expiration brusque et saccadée. Comme la précédente, cette forme de signification grave ne s'atténue absolument pas lorsqu'on tente de réveiller le malade.

Nous ne ferons que citer en cette fin de paragraphe ce que l'on peut appeler les « accidents » respiratoires du coma (spasme de la glotte, état asphyxique du à l'hypersalivation, etc...) ; ces manifestations ne sont pas l'apanage des comas comportant un pronostic fâcheux, et on les remarque souvent à l'occasion de comas légers ou relativement peu graves.

B. — Les troubles circulatoires.

Ils portent essentiellement sur le rythme et sur la tension artérielle.

Les troubles du rythme sont constitués par des modifications diverses : le plus souvent, on constatera une accélération du pouls qui pourra aller jusqu'à 140 pulsations-minute. Cette accélération, d'importance et de durée fort variables, est sujette à de nombreuses variations au cours d'un même coma. C'est ainsi que l'on peut observer, au cours des comas bien suivis, soit des poussées tachycardiques fugaces pouvant être entrecoupées d'épisodes bradycardiques ou normorythmiques, soit encore un fonds tachycardique permanent, sur lequel viennent se greffer de rares paroxysmes.

Les variations de la tension artérielle peuvent évoluer parallèlement aux modifications du pouls. Il peut s'agir d'une diminution globale, portant sur les deux facteurs à la fois, ou bien, dans d'autres cas, d'une baisse de la tension artérielle allant de pair avec une accélération du rythme cardiaque ; enfin nous verrons qu'il existe, au cours de certains comas, des poussées hypertensives parfois très violentes, risquant d'entraîner, chez des sujets fragiles, des ruptures vasculaires. Nous reviendrons en détail sur ces modifications circulatoires lorsque nous aborderons l'étude de la cure de Sakel, ainsi qu'au cours de la partie pathogénique de ce travail.

Il est également fréquent de rencontrer, en particulier dans les comas graves, l'apparition parfois brutale de phénomènes signant le collapsus cardio-vasculaire. En de telles circonstances il est en général difficile de donner un pronostic sûr puisque certains de ces accidents, d'apparence particulièrement dramatique, ont présenté par la suite une évolution favorable, alors que d'autres semblant au départ plus bénins, ont eu plus tard une évolution fatale.

C. — Les troubles thermiques.

Ils sont fréquents et de types très variables. En effet, on assiste au cours de différents comas à des poussées thermiques parfois très importantes (43° et plus) ; dans d'autres cas, cette hyperthermie se montre minime, voire même inexistante, et l'on peut voir des températures à 37°5 au cours de comas particulièrement graves.

Une hypothermie peut également se manifester, plus ou

moins durable, plus ou moins intense, sans fournir pour autant d'indication pour l'établissement d'un pronostic ferme. Nous reprendrons plus à fond cette étude dans le chapitre réservé à la cure de Sakel. Nous verrons aussi que ces modifications thermiques peuvent s'exprimer en des directions différentes durant le même coma. Pendant les premières heures par exemple, on peut avoir une diminution plus ou moins importante de la température, alors que, par la suite, c'est une hyperthermie qui s'installera pour une durée d'ailleurs indéterminée, une nouvelle baisse de température pouvant toujours s'observer, etc...

ETUDE ETIOLOGIQUE DES COMAS

Nous décrirons maintenant* les différentes variétés de comas, en résumant pour chacune d'elle les hypothèses pathogéniques données par les auteurs classiques.

L'étude de la cure de Sakel, qui représente le centre d'intérêt de ce travail, est exclue de ce chapitre et traitée dans le chapitre suivant.

Pour la commodité de l'exposé, nous avons divisé ce chapitre en deux parties :

- Comas d'origine endogène,
- Comas d'origine exogène.

Nous ne cachons pas le caractère très souvent arbitraire d'une telle discrimination, puisque parfois nous serons en difficulté pour classer avec certitude, dans une de ces deux catégories, une variété de comas pourtant bien précise sur le plan clinique.

I. — Les comas endogènes.

On leur reconnaît plusieurs origines possibles :

a) LES COMAS TOXIQUES :

- par auto-intoxication,
- par insuffisance organique grave.

b) LES COMAS MÉCANIQUES qui peuvent se rencontrer au cours d'atteinte plus ou moins grave du système nerveux central :

— soit vasculaire,

— soit tumorale.

c) Nous avons placé dans un groupe à part les COMAS dits ÉPILEPTIQUES en n'acceptant dans ce terme trop général que les perturbations de conscience graves, survenues :

— au cours d'une crise d'épilepsie « essentielle », ou pendant l'évolution d'un état de mal ne relevant pas d'une étiologie connue ;

— dans le décours d'une séance d'électro-choc, ce qui nous permettra de faire la liaison avec les comas d'origine exogène.

1° LE COMA URÉMIQUE

Nous passerons rapidement sur l'historique, que nous avons en grande partie emprunté à Guy Tardieu (Thèse, page 92).

Cet auteur divise en trois périodes distinctes l'évolution de cette question.

La première période, anatomo-clinique, remonte fort loin puisque Hippocrate avait déjà assuré la liaison entre les accidents mentaux et les troubles urinaires (raréfaction). Plus tard, Morgagni décrivait, au cours d'atteintes rénales, des troubles cérébraux rappelant le coma urémique.

En 1836 Bright, puis Addison en 1839, ont apporté les principaux éléments cliniques qui caractérisent cette affection, et en particulier ont bien insisté sur les troubles digestifs et neurologiques (convulsions).

La deuxième partie, bioclinique, est essentiellement marquée par les travaux de Widal et de ses successeurs, recherchant une action élective sur le fonctionnement cérébral de l'urée et des corps azotés voisins.

Vient enfin la troisième période, dite neuro-psychiatrique. Certains auteurs (Toulouse, Marchand, Courtois), accordant le rôle principal au trouble mental, ont décrit une forme particulière de l'urémie : « l'encéphalite psychosique hyper azotémique ».

Cette manifestation, avant tout neuro-psychiatrique avec, en

plus, une perturbation importante de l'équilibre azoté, semble occuper une place de plus en plus importante parmi les grands syndromes psychiatriques aigus.

Ces auteurs ont attiré l'attention sur les lésions apparaissant à l'étude histologique au niveau du cerveau, lésions qui, d'après eux, pourraient expliquer l'intensité du trouble mental.

Ces nombreux travaux ont abouti à la description clinique classique du « coma urémique ».

Il est fréquent de voir apparaître ces signes à la suite d'une période plus ou moins longue de troubles prémonitoires :

— Dans le domaine digestif : anorexie importante, langue saburrale, haleine fétide, parfois stomatite érythémato-pultacée, voire même ulcéreuse, parfois enfin parotidite uni ou bilatérale, généralement de très mauvais pronostic.

— A l'étage gastrique : lourdeur, nausées et bien souvent vomissements, qui sont parfois sanguinolents, révélant ainsi la présence de petites ulcérations de la muqueuse gastrique.

— L'intestin participe aussi à ce tableau clinique, la diarrhée est fréquente, quelquefois sanguinolente, pouvant, dans certains cas, revêtir un aspect dysentérique.

Les troubles intellectuels sont d'un type particulier, le coma est rarement très profond, le plus souvent une certaine vigilance est conservée. Cet état mental permet même, au stade de coma, l'existence de crises paroxystiques où dominent l'anxiété et l'agitation.

L'état général est très altéré, le teint est terreux, la déshydratation est importante ; cette dernière est révélée par la sécheresse de la langue et des téguments, par le cerne des yeux et par l'hypotonie des globes oculaires. La température, classiquement peu élevée, voire même remplacée par une hypothermie, n'est pas constante et nous avons vu plusieurs comas urémiques présentant une température élevée à 40° et même plus. Au cours des délires aigus azotémiques qui, d'après de nombreux auteurs, sont à classer dans les comas urémiques, la température très élevée est généralement de règle.

L'examen neurologique montre peu de choses : pas de signes de localisation, aréflexie totale ; très souvent, les pupilles sont en myosis serré.

Il existe également des troubles respiratoires : respiration

rapide et augmentée en profondeur, ou le plus souvent rythme de Cheyne-Stokes. La sécrétion urinaire est augmentée : l'urine est pâle et abondante (plusieurs litres), décolorée et des dosages biologiques permettent de mettre en évidence l'absence de sucre, la pauvreté relative en urée et, dans certains cas, la présence d'albumine et de cylindres.

Les examens sanguins montrent naturellement une azotémie élevée, mais sans qu'il y ait proportionnalité entre le taux d'urée par litre et l'importance des signes cliniques. En particulier, lorsqu'une urémie est d'apparition rapide, il est fréquent qu'elle soit relativement mal tolérée. Par contre, dans les urémies anciennes à développement classique, on peut atteindre des taux d'urée dépassant 1 gr. 50 et même 2 gr., sans obtenir de véritable coma.

La polypeptidémie est également augmentée, mais dans ce domaine encore on ne trouve pas de rapport entre la quantité de polypeptides par litre et l'état mental du sujet.

Les troubles des électrolytes sont fréquents. La réserve alcaline est le plus souvent diminuée (à 40 ou même à 30 volumes), et le pH abaissé jusqu'aux environs de 7,20.

L'équilibre osmotique est en général modifié, en particulier on observe fréquemment un abaissement du point cryoscopique, normalement à $-0,56$ et qui peut descendre jusqu'à $-0,65$ et même plus.

Ce phénomène traduit une hypertonie plasmatique ; en cas de vomissements ou de diarrhée particulièrement abondants, on observe le phénomène inverse, à savoir l'hypotonie plasmatique.

La plupart des auteurs attribuent cette hypertonie plasmatique à une fuite hydrique exagérée, se révélant avant tout par une élévation du Δ cryoscopique.

Parmi les ions autres que les ions Cl et Na, modifiés lors du coma urémique, il faut citer le potassium, qui ne présente de variation importante dans le sens de l'hyper-kaliémie, que dans la période terminale. L'hypo-kaliémie est exceptionnelle.

Le coma urémique offre un tableau clinique et biologique suffisamment évocateur, il constitue l'un des comas le plus fréquemment rencontrés.

Il faudrait cependant insister sur cette forme particulièrement fréquente dans les hôpitaux psychiatriques, dont nous

avons déjà parlé : « l'encéphalite psychosique hyper-azotémique », de Marchand.

Celle-ci, dans sa forme suraiguë comporte un très mauvais pronostic, bien que l'apparition de nouveaux traitements l'ait considérablement modifiée.

Le plus souvent nous avons affaire à des comas beaucoup plus profonds que les comas urémiques ordinaires. Dans les cas favorables, le pronostic différent représente l'intérêt particulier de cette forme clinique qui peut survenir à tout âge, dans différentes conditions, et dont la guérison ne laisse presque jamais d'hyper-azotémie résiduelle.

2° LE COMA DIABÉTIQUE

Le coma diabétique représente la complication du diabète ; il survient exceptionnellement de façon brutale, mais le plus souvent après une période d'acido-cétose. On lui reconnaît en général des facteurs déclanchants : traumatismes, infections, intervention chirurgicale, erreur diététique ou médicamenteuse.

Le nom de coma diabétique n'est pas attribué à tous les comas survenant chez les diabétiques, il est au contraire réservé à un ensemble biologique et clinique particulier, que nous allons définir.

Il faut insister sur la période prodromique qui se caractérise par l'apparition de nouveaux symptômes dans la scène clinique.

Il s'agit essentiellement de troubles de l'état général :

- asthénie et amaigrissement,
- troubles nerveux constitués par une somnolence progressive,
- troubles digestifs, anorexie, vomissements, diarrhée, constipation ou enfin gastralgie brutale,
- troubles respiratoires, dyspnée de type Küssmaul.

Sur le plan biologique on constate une aggravation des signes d'acido-cétose.

La réaction de Gehrardt dans les urines, est fortement positive. Les corps cétoniques éliminés peuvent atteindre dans une journée 20 gr. L'haleine est le plus souvent acétonique.

Dans le sang, la réserve alcaline est fortement diminuée (au-dessous de 30 volumes) et le pH tend à baisser, signant la décompensation progressive de l'affection.

A ce moment, la glycémie est déjà très élevée (3 à 6 gr.) et la glycosurie est généralement abondante. Toutefois, il arrive qu'elle diminue à ce stade.

La période de coma se caractérise par une aggravation des signes précédents, aboutissant à une perte de connaissance progressive et totale, réalisant le plus souvent un coma profond, calme et sans agitation. Le visage est inerte, pâle, les pupilles sont généralement dilatées, la musculature est flasque et les réflexes, abolis. La température est variable : tantôt on constate une hypo-thermie légère, tantôt, au contraire, une hyperthermie dépassant 40°.

A cette période, prédominant, dans le domaine physiologique, des signes d'acido-cétose et des troubles de l'hydratation ; ces derniers sont facilement mis en évidence par :

- une peau sèche, gardant le pli qu'on lui imprime,
- une langue également sèche, fuligineuse,
- les globes oculaires déprimés et hypotendus,
- les électrolytes sont également perturbés ; sans parler des troubles dans le domaine, actuellement bien connu, des ions Cl et Na, l'intérêt s'est porté tout récemment sur l'ion potassium.

En effet, on avait signalé dès les premières études de la kaliémie, la présence, au cours des comas diabétiques, d'une hyper-kaliémie. Celle-ci se traduisait essentiellement par des altérations électro-cardiographiques (ondes T particulièrement élevées et pointues).

Cette augmentation du potassium sérique peut atteindre 200, 300 et même 500 mgr. par litre (Martin et Wertman) à tel point que certains auteurs (Neubacher et Fremick) ont publié un cas dans lequel l'intoxication potassique à 546 mgr. par litre, était supposée responsable d'une défaillance cardiaque et de la mort du malade.

Ce tableau s'oppose à celui qui apparaît à la suite de traitements insuliniques, où il est extrêmement fréquent de constater, pendant un premier temps, une réduction de l'hyper-kaliémie, suivie, dans un deuxième temps, d'une hypo-kaliémie.

Cette dernière est à rapprocher de la baisse obtenue dans la première partie du traitement insulinique (voir plus loin étude biologique de la cure de Sakel, page 69).

Quoiqu'il en soit, le désordre potassique n'est pas isolé au cours du coma diabétique ; il entre au contraire dans un ensemble de modifications, électrolytiques, portant en particulier sur l'élimination exagérée des ions chlore et sodium et sur la fuite hydrique.

Cet ensemble clinique et biologique constitue un tableau suffisamment évocateur, apparaissant le plus souvent au cours de l'évolution d'un diabète et il permet d'en établir avec suffisamment de précision le diagnostic exact.

3° COMA APOLECTIQUE

Le symptôme majeur de l'accident vasculaire cérébral peut être consécutif à une hémorragie ou une oblitération artérielle, par spasme ou par thrombose, réalisant alors le ramollissement cérébral. L'accident vasculaire peut également se développer au niveau des méninges, réalisant ainsi différentes formes cliniques de l'hémorragie méningée. L'hémorragie cérébrale est l'aboutissement classique de l'hypertension artérielle, sans qu'il soit indispensable que celle-ci ait une valeur très élevée ; elle peut également compliquer l'artériosclérose cérébrale.

Le ramollissement se rencontre fréquemment chez des malades à antécédents syphilitiques ou porteurs de rétrécissement mitral.

Foix, Hillemand et Ley ont montré que le ramollissement cérébral était beaucoup plus fréquent que l'hémorragie.

Le début du coma apoplectique est le plus souvent brutal, amenant l'ictus classique, d'apparition soudaine, et suivi immédiatement du coma. Il s'agit d'un coma profond ; le malade est incapable de répondre à une stimulation venant de l'extérieur, l'inertie totale est de règle. Dans ce tableau de coma profond, un signe capital nous renseignera sur l'origine vasculaire : l'hémiplégie.

Celle-ci se caractérise par :

— une paralysie survenant dans le groupe musculaire du côté opposé à la lésion ;

— L'hypotonie musculaire généralement très marquée ; le membre soulevé retombe lourdement, beaucoup plus que du côté sain.

Du point de vue topographique, il peut s'agir, soit d'une hémiplegie totale atteignant l'ensemble d'un côté, soit d'une hémiplegie partielle ; la lésion, moins étendue, n'atteint alors qu'une partie seulement du faisceau pyramidal.

Ainsi peuvent se voir des paralysies du membre supérieur ou inférieur ; parfois enfin, seul le territoire facial est atteint, dans ce cas l'asymétrie faciale d'apparition brutale permet le diagnostic :

— A chaque expiration, la joue du malade se soulève, ce que les classiques expriment en disant que le malade « fume la pipe ».

— La manœuvre décrite par Pierre Marie et Foix permet, en appuyant sur le bord postérieur des branches montantes du maxillaire supérieur, d'obtenir une grimace dans l'hémiface normale, tandis que l'hémiface paralysée reste immobile. Les signes de paralysie du facial supérieur (ride du front, fermeture des paupières supérieures, etc...) sont rares ; le plus souvent, seul le facial inférieur est atteint.

Les réflexes sont également perturbés du côté malade. Dans le tout début de l'affection, les réflexes tendineux sont souvent diminués, voire même absents ; toutefois, ils réapparaîtront rapidement pour aboutir plus tard à l'hyper-réflexie du stade spasmodique. Dans ce cas :

— Les réflexes cutanés sont apparents du côté malade ;

— Le signe de Babinski existe souvent dans cette période comateuse, et il caractérise la lésion pyramidale.

Fréquemment nous voyons, dans cette période de début, survenir des signes généraux importants :

— la déshydratation est d'importance variable, comme d'ailleurs au cours de nombreux autres comas, elle s'objective par : sécheresse de la peau et des muqueuses, langue sèche, fuligineuse, hypotension des globes oculaires ;

— la température monte rapidement, et il est relativement fréquent d'atteindre 40° en quelques heures. Il s'agit d'une tem-

pérature très tenace, ne réagissant le plus souvent ni au froid (sauf à l'hibernation) ni aux antithermiques classiques ; elle peut, dans certains cas particulièrement graves, atteindre des chiffres impressionnants (41 et même 42°) ;

— les troubles respiratoires sont nombreux. La respiration est ample, profonde, relativement rapide et bruyante. Dans d'autres cas apparaissent rapidement des râles congestifs nombreux, et un syndrome œdémateux peut venir assombrir le pronostic ;

— les troubles trophiques sont fréquents et généralement rapides dans leur apparition et leur extension, réalisant trop souvent de vastes escarres, demandant toute l'attention du personnel soignant.

— un examen permettra de se rendre compte du niveau exact de la tension artérielle.

Il est fréquent de voir se produire une chute tensionnelle immédiatement après l'apparition de l'ictus ; elle sera généralement de courte durée et, le plus souvent, elle sera suivie d'une réascension.

Pour Guy Tardieu, cette réascension serait d'un très bon pronostic.

Un phénomène particulièrement important est représenté par l'œdème cérébral ; celui-ci a été signalé par de nombreux auteurs. Guy Tardieu s'étend longuement sur l'état congestif et œdémateux existant dans toute la masse cérébrale, mais présentant cependant une accentuation marquée au niveau du foyer hémorragique.

La tension du liquide céphalo-rachidien peut être augmentée, et enfin l'examen ophtalmologique montre fréquemment un flou papillaire pouvant aller jusqu'à l'œdème.

Guy Tardieu pense que l'œdème cérébral serait cause, pour une grande part, des troubles de la conscience. Cette idée a été reprise récemment par Cossa dans un article de thérapeutique.

Dans le coma d'origine vasculaire par hémorragie méningée, la symptomatologie diffère. Le coma est généralement moins profond, et d'apparition moins brutale, exception faite pour l'hémorragie cérébro-méningée, de pronostic particulièrement grave.

— Les signes déficitaires sont souvent discrets.

— Les signes méningés sont au premier plan, avec raideur de la nuque et des membres inférieurs, objectivés par les signes de Kernig et de Brudzinski.

— On retrouve, à la ponction lombaire, la présence d'hémorragie dans le liquide céphalo-rachidien, soit qu'il s'agisse de sang frais dans le cas d'hémorragie récente, soit de liquide xanthochromique, dans le cas d'hémorragie déjà ancienne.

Notons enfin que cette symptomatologie est sujette à des variations multiples, selon la nature anatomo-pathologique de la lésion.

C'est ainsi que l'hémorragie méningée peut être :

— dure-mérienne ; elle réalise alors le tableau classique de l'hématome extra ou sous-dural ; elle reconnaît souvent une origine traumatique ;

— sous dure-mérienne ou arachnoïdienne ; elle représente alors le tableau classique de l'hémorragie méningée médicale ;

— cérébro méningée ; elle se confond dans ce cas avec l'hémorragie cérébrale sous-jacente.

Sur le plan évolutif nous dirons que le coma d'origine vasculaire va s'orienter soit vers une aggravation et la mort, dans le collapsus cardio-vasculaire, l'hyperthermie et l'hyperazotémie, soit vers la stabilisation. Dans ce cas pourront toujours apparaître des complications : cardio pulmonaire, urinaire, ou cutanées (escarres). Elles surviennent souvent en même temps que la diminution des phénomènes comateux.

Une forme particulière de complications est représentée par les accidents convulsifs, fréquents surtout au cours des comas par hémorragie cérébrale. Il peut s'agir, soit de crises comitiales généralisées et isolées, soit de crises localisées du type Bravais-Jacksonienne, soit, enfin, de crises subintrantes réalisant l'état du mal épileptique de pronostic toujours réservé.

Nous terminerons cette étude du coma d'origine vasculaire en insistant sur son apparition brutale et sur son évolution très irrégulière, rendant toujours fort délicat le pronostic porté.

4° COMA DES TUMEURS CÉRÉBRALES

Il se caractérise avant tout par son caractère polymorphe, variable dans son apparition, sa symptomatologie et son évolution.

Tantôt, d'apparition brutale, il s'installe en quelques heures pouvant parfois revêtir l'aspect d'une hémorragie cérébrale, dans ce cas, le sujet se présente sous l'aspect classique de l'ictus.

Tantôt il est au contraire amené par une longue période de troubles mentaux, atteignant le plus souvent la sphère intellectuelle, réalisant alors un tableau de confusion mentale. Parfois s'intégreront des troubles affectifs, empruntant alors une symptomatologie mélancolique ou maniaque. Enfin, dans certaines tumeurs frontales s'observera le trouble décrit dans la nosographie classique sous le nom de moria, avec son cortège de troubles intellectuels du type déficitaire et la tonalité euphorique, béate, particulièrement fréquente dans cette localisation.

L'apparition du coma demande immédiatement un certain nombre d'examens :

- les réflexes tendineux sont vifs ;
- le signe de Babinski est souvent présent ;
- les cutanés abdominaux peuvent exister normalement, parfois être diminués ;
- dans certains cas on peut objectiver des signes déficitaires moteurs, sensitifs ou sensoriels dans un territoire donné.

Dans ces cas, en tenant compte des troubles dûs à l'œdème cérébral, on aurait intérêt à pratiquer les examens complémentaires permettant de déterminer le siège et la nature exacte de la tumeur.

Nous insisterons tout particulièrement sur l'œdème cérébral. D'importance extrêmement variable, il peut revêtir l'aspect d'une simple dilatation discrète et uniforme de la masse cérébrale, ou au contraire, parvenir progressivement au grand œdème cérébral d'installation lente et insidieuse, ou au contraire brutale.

Sa transcription dans le domaine de la conscience est éminemment variable. On connaît de multiples cas où un œdème

minime s'était révélé par de gros troubles de la conscience et, inversement on a eu la surprise de découvrir chez certains malades, la présence d'énormes œdèmes ne s'accompagnant pratiquement d'aucun trouble.

Il devra cependant être recherché avec minutie, en particulier l'existence, dans les antécédents du malade, de la classique triade : céphalée, vertiges et vomissements, sera d'un précieux concours. Les crises comitiales ont également une importance notable, surtout si elles sont localisées. En effet, dans ce cas elles permettent une appréciation beaucoup plus précise du siège de la tumeur, mais il faudra toujours tenir compte de l'existence de l'œdème cérébral, qui peut venir fausser par sa présence, l'établissement d'un diagnostic précis.

Enfin, on pratiquera les examens ophtalmologiques qui nous renseigneront sur l'existence d'une stase papillaire permettant d'apprécier la valeur de l'hypertension intra-crânienne.

L'existence d'œdème cérébral contre-indique classiquement la ponction lombaire ; par contre, la ventriculographie gazeuse considérée très souvent comme un premier temps opératoire, révélera un liquide hypertendu et jaillissant. La seule décompression s'avère parfois capable de déterminer une amélioration clinique considérable.

L'injection d'air dans les ventricules, permettra par contre une appréciation radiographique de leur configuration anatomique.

L'examen électroencéphalographique, malgré les nombreuses perturbations dues au coma, permettra de mettre en évidence des régions de souffrance anormales, pouvant coïncider avec le siège de la tumeur.

Enfin, l'artériographie nous renseignera sur l'état du système vasculaire cérébral et sur la déformation possible par un processus tumoral.

On pourra déceler ainsi une anomalie congénitale ou acquise, susceptible de réaliser par elle-même une symptomatologie tumorale.

En présence du coma d'origine tumoral, plusieurs attitudes s'observent :

— S'il s'agit d'une réaction d'œdème cérébral simple, on peut espérer, par une thérapeutique appropriée, assister à l'inversion

provisoire des phénomènes, cependant l'intervention chirurgicale guidée par les examens multiples, pourra permettre l'exérèse de la tumeur et surtout, en ce qui concerne le coma, elle nous donnera quelques précision sur les causes anatomiques possibles.

D'une manière générale, on reconnaît 4 grandes causes aux comas :

— *l'hypertension ventriculaire*, que l'importance fréquente des troubles végétatifs, en particulier l'hyperthermie, pourra laisser prévoir ;

— *l'hémorragie* au niveau de la tumeur : elle se traduit cliniquement par des signes d'hémorragie cérébrale ordinaire, pouvant dans un second temps, se compliquer de signes propres à la tumeur cérébrale ;

— *l'œdème cérébral* (déjà dépisté bien souvent par la scène clinique) pourra, dans certains cas graves, s'accompagner des signes d'engagement du coin temporal, caractérisé par un tableau particulièrement grave, dans lequel les signes respiratoires occupent le premier plan (respiration anormalement profonde et accélérée, s'accompagnant fréquemment d'accidents œdémateux).

Dans certains cas des troubles thermiques graves pouvant atteindre 41° et plus, viennent encore aggraver la situation ;

— plus rarement *l'hypotension* ventriculaire (bien décrite dans la thèse de Mahoudeau).

Quoiqu'il en soit, le coma de la tumeur cérébrale pourra connaître une évolution variable, il pourra tantôt céder, sans intervention par un simple traitement médicamenteux, tantôt l'une des grandes autres causes que nous avons évoquées, viendra par son exagération assombrir le pronostic en amenant la mort dans l'hyperthermie, l'hyperazotémie, les troubles cardio-vasculaires et respiratoires.

5° LE COMA ÉPILEPTIQUE

« La crise de conscience » survient avec une fréquence toute particulière au cours des différentes manifestations de l'épi-

lepsie. Qu'il s'agisse de l'épilepsie proprement dite ou selon le mot de Delay de « l'épilepsie électrique ». La crise de conscience reste l'une des manifestations les plus évidentes de la scène clinique. De nombreux auteurs ont décrit des formes d'épilepsie s'accompagnant de peu ou même d'aucun trouble de conscience, cependant, le phénomène que nous envisagerons ici représente une manifestation courante de l'état critique.

D'apparition souvent immédiate, elle débute avec « la crise » et ne finit qu'après plusieurs minutes et parfois plusieurs dizaines de minutes en passant par une période confusionnelle qui s'estompe peu à peu jusqu'au retour de l'état de vigilance normale.

D'une manière générale cette crise de conscience demande une demi-heure pour disparaître complètement. Pendant le déroulement de la phase convulsive, elle occupe tout naturellement une place discrète, s'effaçant devant la grande activité musculaire caractéristique de cette période et reprend toute son importance, toute sa réalité, dans les moments qui suivent. C'est alors qu'apparaissent tous les signes qui ont incité différents auteurs à parler du « coma épileptique » :

— l'immobilité est la règle ainsi que l'abolition de toute sensibilité ;

— les pupilles sont généralement dilatées, les conjonctives injectées, le visage fortement coloré ;

— la respiration est ample, sonore et le pouls large et bien frappé.

L'indice oscillométrique est alors à son maximum, la tension artérielle forte en fin de crise, présente une diminution régulière et discrète.

L'exploration du système neuro-végétatif par les réflexes oculo-cardiaque et solaire et les tests pharmacodynamiques, révèlent une prépondérance discrète du système sympathique qui sera suffisamment durable et qui suit la phase vagale, apparue très intense et très brève, au tout début de la crise.

La glycémie fortement augmentée en fin de crise convulsive, va peut à peu revenir à son taux initial. Elle s'accompagne d'une augmentation des lipides, des protéines et d'une acidose sanguine. Le taux des éosinophiles discrètement augmenté lors

de la crise convulsive, va présenter une diminution progressive aboutissant dans les heures qui suivent à une éosinopénie importante.

Le retour des phénomènes de vigilance va s'effectuer petit à petit, objectivé sur l'électroencéphalogramme par le passage progressif des ondes lentes synchronisées de grandes amplitudes au tracé rapide et désynchronisé caractérisant le réveil.

Exceptionnellement pourront apparaître des réveils retardés de plusieurs heures ou même l'apparition d'un état de mal épileptique caractérisé par des crises subintrantes, par la persistance du coma, par une hyperthermie et une hyperazotémie. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, les autres constantes (glycémie en particulier) ne continuent pas à augmenter. Il semble que l'effet périphérique, bien visible dans la crise classique, soit amoindri considérablement par sa répétition.

En dehors de ces cas d'évolution particulière, parfois mortelle, nous dirons que le coma post-critique évolue le plus souvent très favorablement et que la récupération s'obtient rapidement avec un retour complet de la conscience. Seuls peuvent persister dans le cas des crises électriques, des changements affectifs qui sont souvent l'objet du traitement convulsif.

II. — Les comas d'origine exogène.

Ils se divisent en :

- a) Comas toxiques barbituriques, oxycarbonés, alcooliques.
- b) Comas traumatiques.
- c) Comas d'origine infectieuse.

1° COMA BARBITURIQUE

Il est l'aboutissement classique de l'intoxication aiguë accidentelle ou volontaire par des barbituriques. Le plus souvent il est précédé par une période de courte durée pendant laquelle le sujet peut être agité, loquace et vertigineux.

Par comparaison avec les états d'ivresse éthylique aiguë, cette période a été appelée « ivresse barbiturique ». Elle débute un quart d'heure à une demi-heure après l'ingestion médicamenteuse massive (de 0,80 à plus de 2 gr. selon les individus). Le plus souvent le malade n'est pas vu à cette période, ce n'est que plus tard qu'il est amené par sa famille. Il se présente alors plus ou moins gagné par une somnolence profonde, faisant immédiatement suite à la période d'excitation. La durée de ce temps de latence est extrêmement variable, selon la nature et la dose des produits ingérés, et selon les réactions des sujets.

Très rapidement le malade entre en période comateuse qui se manifeste par :

— une perte totale de conscience avec abolition de toutes les réactions aux sollicitations extérieures.

Nous sommes en présence d'un coma calme, sans agitation. Le visage est détendu, souvent vulteux, congestionné.

Sur le plan neurologique on signale :

— l'hypotonie musculaire : les membres sont flasques, retombent lourdement sur le plan du lit. Un fait important est à signaler : cette hypotonie est égale des 2 côtés ;

— les réflexes tendineux et cutanés sont abolis ou du moins très diminués, ce signe apparaît en général très précocement, à l'inverse de ce que l'on voit dans les autres comas ;

— le signe de Babinski est exceptionnel ;

— au niveau de la cornée il y a soit persistance du réflexe cornéen, comme cela se voit dans les cas bénins, soit disparition complète dans les cas graves ;

— la respiration est bruyante, stertoreuse, dans certains cas elle peut être normale. Enfin, il arrive plus rarement de voir apparaître une ahythmie respiratoire du type Küssmaul ou Cheine-Stocks ;

— l'auscultation pulmonaire peut être négative, elle révèle parfois l'existence de bouffées de râles crépitants fins, signant l'existence de petits foyers congestifs ;

— plus rarement surgissent au milieu de la scène clinique, des signes d'œdème aigu du poumon, d'évolution trop souvent péjorative ;

— le fonctionnement cardiaque est en général peu modifié, le pouls est discrètement accéléré — on ne rencontre que dans les cas graves des signes de collapsus circulatoire ;

— l'élimination urinaire est souvent diminuée — les urines ne sont, en général, pas albumineuses, par contre la recherche des barbituriques est fréquemment positive ;

— un examen sanguin montre facilement une azotémie discrète (0,50) qui pourra s'aggraver avec la persistance du coma.

Sur le plan général nous dirons que si pendant les premières vingt quatre heures la température est fréquemment abaissée, il n'est pas rare d'assister après un ou deux jours de coma, à l'apparition d'une hyperthermie atteignant 40° et même plus dans des cas exceptionnels. Il est à noter que cette hyperthermie coïncide souvent avec la poussée azotémique que nous avons signalée plus haut. Elle correspond sur le plan sanguin à une polynucléose neutrophile. Cette dernière serait, pour Guy Tardieu, un élément de pronostic favorable.

L'évolution du coma barbiturique peut se faire de deux manières :

— vers l'aggravation et la mort dans l'hyperthermie, l'hyperazotémie et le collapsus cardio-vasculaire ; c'est dans ces cas que l'on retrouve lors des examens anatomo-pathologiques, des traces particulièrement nettes d'œdème cérébral accompagnées de lésions parenchymateuses ;

— il peut évoluer également vers la guérison ; le plus souvent celle-ci est rapide et complète, mais il faut savoir que durant toute son évolution peuvent survenir des complications diverses : pulmonaires, cardio-vasculaires et surtout nerveuses.

Parmi les complications nerveuses, la présence d'épilepsie qui pourrait paraître inattendue dans une intoxication barbiturique se montre au contraire, relativement fréquente.

— Il peut s'agir soit de crises isolées généralisées ou localisées, sans gravité particulière, soit d'un véritable état de mal épileptique, caractérisé par des crises subintrantes et de pronostic souvent réservé.

Un fait nous paraît intéressant à noter, c'est l'apparition de ces manifestations convulsives lors de la période précédant immédiatement le réveil. Nous en avons personnellement observé plusieurs cas.

L'étude du coma barbiturique représente une partie importante des comas d'origine exogène. Il se caractérise avant tout par son apparition relativement rapide, par son aspect généralement paisible, détendu, par les possibilités d'accidents divers, épileptiques en particulier.

Il se manifeste par une évolution relativement bonne dans les cas bénins, mais pouvant rapidement tourner au tragique par l'apparition de signes de gravité communs à tous les comas, nous voulons parler de l'hyperthermie et de l'hyperazotémie qui annoncent souvent la mort dans un tableau de grand œdème cérébral et de collapsus cardio-vasculaire.

2° COMA OXYCARBONÉ

Le coma oxycarboné représente l'évolution habituelle de l'oxycarbonisme aigu (qu'il s'agisse d'une intoxication accidentelle ou volontaire).

L'apparition du coma est généralement précédée d'une phase d'imprégnation variable en durée et en intensité, selon l'importance du gaz inhalé et selon les particularités de réaction des individus. Elle consiste essentiellement en une sensation de malaise vague, accompagné de vertiges, de bourdonnements d'oreilles, de nausées et de vomissements. Il existe fréquemment une céphalée pulsatile assez caractéristique, donnant au sujet l'impression d'une striction au niveau des tempes.

A ce moment, l'existence de ces troubles peut pousser le malade à fuir l'endroit où il se trouve, mais le plus souvent des signes de déficit moteur apparaissent rendant parfois impossible tout mouvement.

Dans certains cas on voit apparaître une agitation psychomotrice qui, associée aux troubles de l'équilibre, réalisera « l'ivresse oxycarbonée ».

Si à ce stade le malade n'est pas enlevé au foyer d'intoxication et même, dans certains cas, malgré son éloignement, on pourra assister à l'apparition progressive des signes de coma.

Il s'agit d'une perte de conscience complète, variable d'un moment à l'autre, réalisant le plus souvent un coma profond et calme ; il arrive de constater une coloration rosée bien particulière des téguments. Malheureusement ce signe manque fré-

quemment. Par contre, il n'est pas rare d'observer sur la peau des taches érythémato-phlycténulaire survenant en général le lendemain de l'intoxication, de siège variable, correspondant électivement aux points de pression.

L'examen neurologique est en général négatif, ou signale en particulier une parfaite conservation des réflexes tendineux et cutanés.

Dans certains cas il peut y avoir une exagération des réflexes, avec présence du signe de Babinski. Parfois apparaissent des mouvements de type extra-pyramidal, en particulier choréo-athétosiques ; ils peuvent évoluer sur un fond de contracture musculaire du type méningé ou tétanique.

La température, généralement basse, peut s'élever aux environs de 38-39°. Enfin, l'examen cardio-vasculaire témoigne d'une tendance au collapsus avec une tension artérielle généralement basse, un pouls rapide et mal frappé, et parfois des signes d'arythmie.

Les examens sanguins en plus de la présence anormalement abondante d'oxyde de carbone, révèlent une tendance à l'hyperleucocytose, à l'hyperglycémie et à l'hyperazotémie (0 gr. 50).

Le plus souvent, l'évolution se fera vers une amélioration rapide avec dissipation du coma dans un délai allant de quelques heures à deux jours. Dans les cas moins favorables apparaîtront des complications.

— Complications cardio-vasculaires ; il s'agit essentiellement de signes de collapsus et en particulier de syncope. Dans des cas plus rares on peut assister à l'apparition de manifestations de souffrance coronarienne.

— Complications pulmonaires : à l'auscultation peuvent apparaître un ou plusieurs foyers de râles fins témoignant l'apparition et l'évolution d'un processus infectieux du type broncho-pneumonique.

— Complications neuro-psychiatriques qui se révèlent dans certains cas par l'apparition brutale de signes d'hémorragie méningée ou plus rarement de syndrome extra-pyramidal, de type parkinsonien ou choréo-athétosique.

Sur le plan mental on peut observer un état démentiel sur lequel peuvent se greffer différents thèmes délirants.

Enfin, tardivement pourra s'installer la polynévrite oxycar-

bonée de distribution assymétrique et irrégulière sur laquelle nous n'insisterons pas.

Dans les cas d'intoxication particulièrement intense la mort va survenir au milieu d'un tableau de collapsus cardio-vasculaire et de troubles respiratoires.

3° LES COMAS ALCOOLIQUES

L'intoxication alcoolique aiguë peut revêtir 2 formes classiques :

— soit le coma éthylique du à une absorption massive d'alcool ;

— soit, plus exceptionnellement, le coma survenant au décours d'un délirium trémens.

Le coma alcoolique aigu est annoncé par une période « d'ivresse alcoolique » avec toute sa symptomatologie :

- troubles de l'équilibre, dysmétrie, vertiges ;
- troubles de la parole : dysarthrie aggravée par la logorhée caractéristique ;
- troubles psychiques du type excitation euphorique, le plus souvent, au cours de laquelle le malade se montre familier, d'une affectivité débordante, généreux, prêt à la confiance.

Dans d'autres cas peut exister un état crépusculaire au cours duquel apparaîtront, soit des manifestations totalement inconscientes se rattachant à l'épilepsie, soit des réactions en partie conscientes, mais extrêmement mal contrôlées, conduisant parfois le malade à des actes répréhensibles et constituant ainsi un problème médico-légal.

A un degré plus avancé c'est le coma éthylique. Il se produit soit progressivement par aggravation des signes caractérisant l'ivresse, soit brutalement ; dans ce cas le malade, à l'occasion d'une chute ou après s'être assis, va sombrer rapidement dans un coma le plus souvent superficiel, accompagné sur le plan neurologique d'aréflexie tendineuse et parfois cornéenne.

Dans le sang, le Laboratoire met en évidence une quantité d'alcool relativement importante.

La quantité nécessaire pour obtenir le coma est extrêmement

variable selon les individus et selon l'intensité et l'ancienneté de l'habitude éthylique. D'une manière générale chez un alcoolique notoire, une dose de 5 % est nécessaire pour obtenir le coma. Une dose supérieure à 10 % est presque toujours mortelle.

La température est le plus souvent basse, le visage est coloré et les conjonctives injectées.

L'évolution se fait en général vers la guérison, toutefois peuvent survenir des complications graves, en particulier cardiovasculaires amenant la mort dans un tableau d'hyperémie cérébrale et viscérale, au cours duquel on signale de nombreux foyers d'infarctus (gastrique, intestinal et cardiaque).

Le coma apparu au décours d'un délirium trémens est relativement rare, il indique un délirium particulièrement sévère et son pronostic est souvent fatal ; il s'agit de malades présentant les signes courants du délirium trémens :

- syndrome confuso-délirant avec agitation importante : des idées délirantes, basées essentiellement sur des hallucinations terrifiantes, entraînant le classique délire d'action ;

- des mouvements désordonnés avec tremblement du corps, des extrémités et de la langue ;

- une déshydratation importante, objectivée par la sécheresse de la peau et des muqueuses et par des sueurs abondantes ;

- la température est élevée ainsi que l'azotémie.

- Chez ces malades nous voyons brutalement la scène clinique se modifier, l'agitation et le délire diminuent, la température et l'urée augmentent, la vigilance s'atténue de plus en plus aboutissant à un véritable coma ; celui-ci, heureusement rare, est en général de très mauvais pronostic.

Il complique les délirium particulièrement sévères et il évolue au milieu d'un tableau général de coma avec hyperazotémie — hyperthermie, accompagné d'hyperémie viscérale diffuse et d'œdème cérébral.

4° COMA TRAUMATIQUE

Nous avons groupé sous ce titre des comas d'origines très différentes, survenant à la suite d'un traumatisme crânien. Pré-cisons tout de suite que le coma traumatique peut être :

- consécutif soit à une contusion d'une partie du cerveau ;
- soit à une simple commotion ;
- soit enfin à une perturbation vasculaire, de siège cérébral ou méningé, pouvant être la seule manifestation lésionnelle du traumatisme ou, au contraire, pouvant être associée à une contusion cérébrale.

Lorsque la lésion cérébrale est peu importante ou inexistante, les malades présentent fréquemment une première perte de connaissance de courte durée, survenant immédiatement après le choc, mais à la faveur d'une période secondaire de récupération, peuvent apparaître les signes déficitaires psychiques, sensori-moteurs ou réflexes qui, sans entraîner véritablement le coma, indiquent la persistance d'une perturbation neuro-végétative importante.

À un stade de plus, peut apparaître un coma véritable sans signe net de localisation, le plus souvent consécutif à des troubles de l'hydraulique cérébrale. L'examen ophtalmologique montrera dans certains cas, l'existence fréquente d'un flou papillaire souvent bilatéral, pouvant aller jusqu'à l'œdème.

Ces signes oculaires indiquent la présence de l'œdème cérébral, manifestation extrêmement fréquente que certains auteurs ont voulu voir comme étant le substratum anatomique des comas (Guy Tardieu).

L'œdème cérébral peut être dans certains cas la seule anomalie trouvée à la vérification. Il s'agit souvent d'un œdème volumineux, d'apparition plus ou moins brutale et dont l'évolution est extrêmement variable.

Il peut se faire soit vers la résorption pure et simple et la disparition du coma, soit vers l'inversion de la scène clinique réalisant le tableau classique du collapsus cérébral qui, pour certains auteurs (Mansuy et Lecuire), présenterait une gravité pour le moins « comparable sinon supérieure à celle de l'œdème ».

Dans les cas de lésion cérébrale sous-jacente importante, on assiste à une complication de la scène clinique où viennent s'entremêler les signes de localisation nerveuse d'origine traumatique et vasculaire.

Les troubles vasculaires consistent en hémorragies plus ou moins importantes, confluentes et à caractère fréquemment des-

tructif. Dans ces cas graves, le coma généralement d'installation primitive, d'emblée notable, est caractérisé par l'importance des troubles végétatifs et humoraux et par son évolution rapidement fatale.

Dans le cas de traumatisme avec hémorragie, il nous faut envisager le cas bien particulier de l'hématome extra-dural, classiquement caractérisé par la double notion d'intervalle libre et de progressivité des symptômes.

La constitution de l'hématome se déroule le plus souvent à bas bruit. Ce n'est que lorsqu'il a atteint un certain volume que, d'après les auteurs classiques, commencent à apparaître les symptômes :

— sur le plan psychique, obnubilation progressive aboutissant plus ou moins rapidement au coma ;

— sur le plan somatique, les signes déficitaires moteurs, sensitivo-sensoriels ou réflexes, peuvent être un bon élément de localisation. Il faut savoir que l'intervalle libre peut manquer lorsque le traumatisme a provoqué, en plus de la rupture vasculaire, une lésion anatomique sous-jacente du tronc cérébral ou des contusions hémisphériques.

Si les dégâts sont importants le tableau clinique est d'emblée sévère et le diagnostic particulièrement délicat.

Enfin, si on laisse évoluer longuement l'hématome, les signes de coma deviendront de plus en plus marqués et on risque, dans un deuxième temps, l'irréversibilité des symptômes malgré toute intervention.

Sur le plan évolutif, nous nous bornerons à signaler son pronostic particulièrement délicat, très souvent inattendu, amenant plus fréquemment que tout autre, ces grands bouleversements de situation qui restent l'un des caractères les plus marquants de cette étude.

5° COMA INFECTIEUX

Nous parlerons surtout de cette forme particulièrement fréquente et intense qui représente le coma de la fièvre typhoïde.

Il s'agit le plus souvent d'un simple état de torpeur avec

diminution intellectuelle plus ou moins profonde et absence à peu près totale d'activité motrice spontanée.

Sur le plan affectif les modifications sont rares. On cite cependant quelques variations du type mélancolique ou maniaque. Dans certains cas apparaît une agitation importante venant compliquer le traitement par l'indocilité du malade et jetant la perturbation dans l'entourage.

Merklen et Milhit rapportent quelques rares cas de délire hallucinatoire qui ont par ailleurs régressé dès la diminution de l'affection. A ce moment, déjà, le tableau classique de la maladie est souvent en pleine évolution. Plus rarement, il est à son début.

La température est élevée, les examens de sang, en particulier, l'hémoculture sont déjà positifs. Parfois, selon l'ancienneté de l'évolution le séro-diagnostic est positif. Nous ne nous attarderons pas dans la description des autres signes de thyphoïde.

- Spléno-mégalie ;
- Taches roses lenticulaires ;
- Angine de Dugay-Bouveret, etc...

Tous signes qui viennent affirmer le diagnostic.

L'évolution du coma peut être variable. Tantôt il évoluera vers la guérison au milieu de la diminution progressive des signes généraux. Tantôt il tend au contraire à s'aggraver pouvant se transformer en « coma Carus », avec des variations thermiques intenses allant de 37° à 40° et vice et versa. Cette température à larges oscillations décrite par Hutinel survient au milieu d'un tableau clinique grave qui n'est pas sans inquiéter le médecin : par les brusques chutes elles évoquent l'hémorragie et la perforation intestinale et par leurs clochers elles font craindre la mort en hyperthermie et hyperazotémie.

Nous citerons aussi l'existence des troubles vasculaires. D'après Widal et Lemierre, on observe des chutes tensionnelles brutales et variables, un pouls rarement diminué, souvent accéléré, facilement déprimé et filiforme. Cet état, souvent mortel serait à différencier du collapsus typhique apparaissant au détour d'un état relativement satisfaisant, d'apparition rapide et d'évolution le plus souvent favorable.

On note également les accidents respiratoires avec tout d'abord un rythme accéléré, puis apparaissent des râles fins

plus ou moins disséminés, enfin, dans certains cas heureusement exceptionnels il y a apparition d'une polypnée dont l'association aux troubles cardiaques amène fréquemment une évolution mortelle.

Nous passerons rapidement sur l'amaigrissement important, les troubles trophiques et vaso-moteurs nombreux, qui viennent encore compliquer la scène clinique.

Enfin, nous terminerons ce bref rappel du coma infectieux en précisant que s'il apparaît assez souvent dans les cas graves, il n'a pas forcément cette signification péjorative et peut fort bien apparaître au cours d'une affection bénigne.

ETUDE DU COMA INSULINIQUE

TECHNIQUE

Ce chapitre représente non pas la transcription intégrale de nos observations, dont le nombre de 2.300 rendrait absolument impossible la réalisation, mais un essai de systématisation, dans l'étude des variations respectives des principaux facteurs cliniques et biologiques, du coma insulinaire.

Pour la commodité de l'exposé, nous envisagerons successivement l'étude technique et l'analyse des phénomènes.

L'étude technique de la cure de Sakel est divisée en deux parties d'inégale importance : la préparation et la réalisation de la cure proprement dite.

Préparation.

Avant de commencer les injections d'Insuline, nous avons pratiqué dans la mesure du possible différents examens biologiques et cliniques qui nous ont permis par la suite d'établir une comparaison avec les résultats obtenus durant la cure de Sakel.

Parmi les grandes fonctions biologiques que nous avons explorées, l'étude du métabolisme des glucides occupe une place prépondérante.

— Réaction à l'hyperglycémie provoquée. Celle-ci est recherchée après l'ingestion d'une solution contenant 50 grammes de glucose dissous dans 100 grammes d'eau, le malade ayant été préalablement laissé à jeun.

— Réaction à l'hypoglycémie par l'injection de 10 unités d'Insuline I.M. le matin à jeun.

Nous avons également étudié les variations des 17 céto stéroïdes, ainsi que l'urée sanguine.

Dans le domaine clinique, nous avons recherché les variations de poids :

1° Poids du sujet avant tout traitement et après la cure.

2° Variations pondérales qui auraient pu intervenir spontanément dans la matinée par exemple.

Les infirmières ont évalué l'appétit du sujet par un nombre de croix variant de une croix pour un appétit faible à trois croix pour un appétit fort.

Une courbe des températures et des pulsations a été établie par des prises faites toutes les deux heures durant la journée.

Les variations de la tension artérielle ont été notées trois fois dans la matinée et une fois dans l'après-midi pendant trois ou quatre jours.

Enfin, les réactions propres aux phénomènes cycliques tels que la menstruation ont également été prises en considération.

Ce n'est que lorsque les malades avaient été soumis à ce bilan « préparatoire » que commençait le stade d'insulinothérapie.

Insulinothérapie.

Nous avons pratiqué tous les matins, sauf le dimanche, des injections d'insuline⁽¹⁾, augmentant progressivement de 10 unités par jour jusqu'à l'obtention des comas. Dès l'apparition des premiers comas, nous restions aux mêmes doses pendant plusieurs jours ; l'augmentation n'était reprise que lorsqu'il nous était impossible d'obtenir un coma franc avec les doses pratiquées en début de cure.

Nous avons par la suite modifié cette technique : au lieu de rester à la première dose comateuse le plus longtemps possible, nous avons continué à augmenter systématiquement les doses quotidiennes, comme avant l'obtention du premier coma. Cette

(1) Nous avons utilisé les produits des Laboratoires « Choay » et « Endopanérine ».

technique exigeait une surveillance plus sévère, mais, comme nous le verrons plus loin, nous n'avons jamais eu à déplorer d'accidents par cette méthode.

La surveillance consistait essentiellement dans les prises de température et de rythme cardiaque, que nous avons notées :

- Avant tout traitement (le matin vers 6 h. 30) ;
- Au moment de l'injection (vers 7 h.) ;
- D'heure en heure jusqu'au premier signe de coma ;
- Pendant toute la durée du coma, tous les quarts d'heure ;
- Immédiatement avant le réveil ;
- Une heure après le réveil.
- Dans l'après-midi, ces examens étaient pratiqués en principe toutes les deux heures, et chaque fois que la scène clinique comportait une modification notable (anxiété, agitation, etc...).

La tension artérielle était contrôlée avant la piqûre, au début du coma, à la fin du coma.

La glycémie n'a pas été faite d'une manière systématique tous les jours. Toutefois, nous avons jugé bon d'étudier les variations glycémiques aussi souvent que cela était possible au cours du traitement sans nuire à l'état du système veineux. En moyenne, pour un même malade, nous l'avons fait :

- avant l'injection d'insuline ;
- une heure après ;
- dès les signes avant-coureurs du coma ;
- juste avant le réveil ;
- dans l'après-midi vers 16 h. ou lorsque la scène clinique se modifiait brutalement.

Cette étude fut répétée plusieurs fois durant la cure de Sakel, jusqu'à 10 ou 15 fois par malade. Il est bien évident que le chiffre donné est variable selon les malades.

Dans la mesure de nos possibilités, nous avons fait pratiquer des enregistrements électro-encéphalographiques ainsi que des examens du fond d'œil, avec prise de la tension de l'artère centrale de la rétine, avant, pendant et après le coma. De tels examens n'ont pu être faits que d'une manière peu suivie, à cause des difficultés techniques de réalisation. En ce qui concerne l'étude E.E.G. des comas insuliniques, nous avons emprunté largement à la thèse de Malpertuy (Lyon, 1954).

DURÉE DU COMA

Elle est extrêmement variable selon les malades et selon les phases du traitement. D'une façon générale, les premiers jours, le coma est interrompu au bout d'un quart d'heure. Par contre, en fin de traitement, il nous est arrivé de laisser évoluer des comas pendant 1 heure 1/4 et même 1 heure 1/2. Nous n'avons jamais pratiqué la méthode préconisée par Seggiaro, Machado et Delay, qui consiste à laisser évoluer spontanément le coma hypoglycémique jusqu'au réveil du malade.

Nous suspendons les comas lorsque surviennent des signes inquiétants, tels qu'une chute trop intense et trop brutale d'une des constantes cliniques et biologiques (pouls, température ou glycémie). L'apparition d'une seule crise comitiale ne nous a jamais paru suffisamment inquiétante pour justifier un réveil immédiat. Cependant, leur répétition fréquente, présageant la possibilité d'un état de mal, nous a toujours incités à suspendre immédiatement le coma. Nous n'avons jamais eu à regretter cette attitude ; plusieurs de nos malades présentant régulièrement une ou deux crises épileptiques au cours de leur coma n'ont jamais fait de complication au réveil.

MÉTHODE DE RESUCRAGE

a) LES VOIES D'INTRODUCTION

Nous avons eu recours aux deux voies classiques : buccale et intraveineuse. Pour le réveil per os, nous employons de préférence la voie naso-œsophago-gastrique qui nous semble la plus pratique et la moins dangereuse ; l'introduction de la sonde par la bouche étant le plus souvent problématique, et facilitant les fausses routes. Cette méthode amène généralement un réveil satisfaisant 10 à 30 minutes après l'ingestion de la solution sucrée. Lorsque le malade se réveille lentement, lorsqu'il s'agite, lorsqu'il vomit, nous avons recours à la voie intraveineuse qui est plus rapide, mais nécessite un système veineux bien développé et un personnel rompu à ces exercices.

Cette méthode présente surtout l'avantage de dispenser le malade d'un sondage gastrique, parfois dangereux, toujours pénible.

b) LES MÉLANGES

1° Pour le resucrage par la sonde, nous utilisons en général le « sirop de sucre » composé de saccharose (1.800 grs) et d'eau (1.000). Nous n'employons pas de dose en rapport direct avec les doses d'insuline injectées. Nous préférons, pour des raisons que nous exposerons plus loin (sensibilité au glucose en particulier) donner au malade la quantité juste suffisante pour obtenir le réveil. Cette quantité est extrêmement variable selon les individus, et, chez un même sujet, selon les phases du traitement. Elle peut aller de 50 cc. jusqu'à 200 ou 300 cc. selon la rapidité du réveil et la possibilité, ensuite, de faire absorber au malade des boissons sucrées. La dose utilisée se trouve ainsi fractionnée : l'une, déterminée expérimentalement, représente la dose minima pour obtenir le réveil ; l'autre représente l'appoint glucidique nécessaire pour éviter l'apparition d'accidents secondaires. La quantité de sucre donnée après le réveil dépend *exclusivement* de la sensation subjective de faim ressentie par le malade.

En général, pour améliorer le goût, et peut-être l'efficacité, nous ajoutons au sirop de sucre une petite quantité d'extrait de café préparé extemporanément. Une telle préparation présente l'avantage d'être mieux tolérée par le malade et, vraisemblablement, d'apporter lors du réveil un excitant cérébral.

Certains malades, du fait d'une atonie gastrique, ne peuvent absorber le sucre ingéré, ce qui détermine des retards plus ou moins importants dans l'apparition du réveil. Dans ce cas, nous avons recours à un procédé qui, pour être curieux, ne nous a pas moins semblé efficace : nous ajoutons une très légère quantité de chlorure de sodium (sous forme de sel de cuisine) dissous dans la solution.

2° Pour le resucrage intra-veineux, nous utilisons le sérum glucosé hypertonique à 30 %. Nous injectons tout d'abord 20 cc. assez rapidement, pour tâter la susceptibilité du sujet et, si cela s'avère nécessaire, nous faisons suivre une nouvelle injection de 40 ou 50 cc. Comme pour le resucrage par la sonde, nous employons généralement la plus petite quantité capable de provoquer le réveil. Une fois celui-ci obtenu, nous faisons ingérer au malade une solution de sirop de sucre caféiné. Cette quantité est extrêmement variable selon les sujets et selon les phases du traitement.

c) INCIDENTS DU RESUCRAGE

1° *Les incidents techniques.*

Lors du gavage, le principal incident est la fausse route. Si la sonde est introduite par erreur dans la trachée, le malade va se livrer à des efforts d'expulsion brutaux (toux) qui nécessitent un retrait immédiat de la sonde. Si ces manifestations n'avaient pas lieu (coma très profond, anesthésie pharyngolaryngée) il serait très dangereux de faire pénétrer le liquide de resucrage dans les alvéoles pulmonaires ; il est classique de citer des cas, heureusement fort rares, de mort par asphyxie brutale ou par syncope réflexe, consécutive à de telles manœuvres.

Pour vérifier sûrement la présence de la sonde dans l'estomac, il existe deux méthodes fort simples et qui doivent être systématiquement pratiquées dans les services d'insulinothérapie. La première consiste à ausculter avec un stéthoscope les bruits recueillis dans la région épigastrique, en insufflant par l'extrémité supérieure de la sonde quelques cc. d'air. Si la sonde est dans l'estomac, on entend nettement un gargouillement bref correspondant à la pénétration de l'air.

La seconde manœuvre consiste à aspirer avec une seringue un peu de liquide de sondage et en déposer une goutte sur un papier de tournesol. Le virage au rouge permet de confirmer l'origine gastrique du liquide. Cette méthode n'est cependant pas infaillible, car certains malades au cours du réveil de coma ont une réaction basique de leur liquide gastrique ; il est vrai que cette éventualité est extrêmement rare. De toutes façons, l'association des deux méthodes nous renseignera avec certitude sur l'origine exacte du prélèvement.

Lors du resucrage intra-veineux, on rencontre les difficultés classiques de toute injection intra-veineuse : difficultés d'ordre anatomique chez des malades gras ou à système veineux peu développé, et difficultés acquises par l'apparition de sclérose consécutive à des injections multiples.

2° *Les incidents biologiques.*

Insuffisance ou inefficacité du resucrage.

Lors du resucrage par voie gastrique, il est fréquent de voir

un malade rester en état de coma pendant un temps pouvant aller jusqu'à 3/4 d'heure après l'ingestion ; le réveil survient à ce moment, soit complet, soit, plus rarement, partiel ; le malade présente alors un état confusionnel plus ou moins important. Lorsque le réveil tarde, deux éventualités sont à évoquer :

— le liquide sucré n'a pas encore été assimilé :

Cela se voit lorsque l'on se trouve en présence d'une atonie gastrique ou d'une absorption intestinale défectueuse ; dans ce cas, il faut pratiquer une injection intra-veineuse de glucose, qui provoquera le plus souvent un réveil immédiat.

— Si le liquide sucré a bien été assimilé, et surtout si on a fait une injection intra-veineuse de sérum glucosé sans obtenir de réveil, on a souvent avantage à renouveler l'injection en associant au sérum un mélange de vitamine B1 (100 ou 200 mmgr.) et de solution de glutamate de soude à 10 % (10 cc.). Cette méthode nous a souvent donné des résultats satisfaisants.

En fait, lorsque le réveil est impossible à obtenir par ces « petits moyens », lorsqu'une quantité de 80 à 100 cc. de sérum hypertonique s'est avérée inefficace au bout d'un laps de temps suffisant (1/2 à 3/4 d'heure), il ne s'agit plus d'un incident du réveil, mais d'un véritable accident : le coma post-hypoglycémique. Son étude dépasse le cadre des comas insuliniques proprement dits, et nous n'étudierons pas son traitement dans ce chapitre.

ANALYSE DES PHENOMENES

Introduction.

Nous insisterons dans cette introduction sur l'importance que nous avons voulu donner dans ce travail à une étude dynamique et non pas statique des phénomènes observés. Une telle optique, précisant à la fois la valeur réelle d'une constante et son devenir immédiat, nous donne tous les éléments désirables

pour suivre le déroulement biologique et clinique du coma. S'il est important de savoir à quelle température ou à quelle glycémie l'organisme évolue, il sera encore beaucoup plus intéressant de savoir si, à cette valeur donnée, l'organisme essaie de remonter un équilibre perturbé ou au contraire s'il persiste dans sa descente.

Devant ces positions, totalement opposées, il ne sera pas étonnant, pour un niveau thermique ou glycémique identique, de constater chez un même malade ou chez des malades différents des phénomènes cliniques absolument contradictoires. Dès lors, la connaissance précise de la valeur d'une constante semble perdre considérablement d'importance en regard de sa tendance évolutive.

Cette constatation explique que notre préférence aille tout naturellement à l'étude *dynamique* de la cure de Sakel. Cette décision nous a incités à utiliser un certain nombre de termes (tels hyperglycémiant ou hyperthermisant) qui rendent mieux compte de l'état dynamique considéré. Ceux plus classiquement employés, tels que hyperglycémique ou hyperthermique ont été réservés à l'exposé d'un état déterminé, sans préjuger de la tendance fonctionnelle.

Nous allons exposer ici les réactions diverses constatées en étudiant le déroulement de nombreux traitements insuliniques. Dans ce chapitre, nous nous bornerons à décrire les phénomènes observés sans formuler d'hypothèse pathogénique. Ces dernières seront exposées dans le chapitre suivant.

L'administration de doses progressivement croissantes d'insuline va déterminer l'apparition de modifications cliniques et biologiques. Celles-ci, bien observées par les auteurs classiques peuvent être divisées en trois périodes distinctes.

- Période d'hypoglycémie, aboutissant, lorsque les conditions le permettent, à la seconde période ;
- Période comateuse, centre du problème ; enfin :
- Période du réveil.

Nous avons étudié en détail ces trois périodes, et les résultats que nous avons obtenus sont rapportés dans ce chapitre.

Première Partie : PHASE HYPOGLYCEMIANTE

Dès l'injection de l'insuline, nous assistons à l'apparition d'un syndrome clinique comportant :

- des modifications physiques (pouls, température, respiration, tension artérielle, réflexe oculo-cardiaque) ;
- des modifications biologiques (hydratation, électrolytes et glycémie) ;
- des modifications mentales (affectivité et vigilance).

I. — Variations des constantes physiques.

1° LA TEMPÉRATURE

Durant cette période, elle tend le plus souvent à diminuer. Cette hypothermie s'installe de façon très diverse selon les malades et, chez un même malade, selon les phases du traitement.

En début de traitement, nous avons constaté fréquemment des chutes importantes et rapides. Plus de la moitié de nos malades sont descendus au moins de 2 degrés dans un laps de temps inférieur à 2 heures. On obtenait ainsi par représentation graphique une courbe descendante presque verticale. Cette flèche indiquait la phase hypothermisante.

Dans d'autres cas, cette baisse s'effectue un peu plus lentement, décrivant parfois une courbe en palier ; on a noté, même, chez certains de nos malades, des réactions hyperthermiques. Cette variation thermique a été étudiée par de nombreux auteurs classiques. Claude et Rubinovitch ont bien décrit l'absence ou plutôt l'extrême réduction de la phase hypothermisante.

Influence de la dose d'insuline.

1. — *Variation de la flèche hypoglycémique.* On observe une proportionnalité entre la quantité d'insuline injectée et la chute thermique. C'est ainsi que, pour une dose relativement faible (20 unités), la chute thermique s'avère le plus souvent inférieure à un degré. Cependant, on constate des sensibilités individuelles extrêmement variables au produit.

Certains malades font une baisse importante de température pour des doses relativement faibles (20 unités ou même moins). Certains, en début de traitement, descendent couramment à 33 et même 32 degrés. Généralement, au bout de quelques jours, la température baisse moins malgré l'augmentation des doses. Et l'on assiste peu à peu à ce que les auteurs classiques appellent l'accoutumance au produit.

A l'inverse des réactions types, nous avons trouvé un certain nombre de réactions dites « paradoxales ».

Dans certains cas, nous obtenions une persistance de la tendance à l'hypothermie, même après un grand nombre de séances. C'est ainsi que deux malades, Mlle Co... et Mlle Ga..., pour des doses d'insuline relativement faibles (60 à 80 unités), présentaient en fin de traitement des effondrements thermiques atteignant 32°.

Chez d'autres malades la chute thermique se faisait progressivement et au bout de quelques séances était absolument inexistante ; ceci, malgré des doses de plus en plus élevées d'insuline. M. X... ne descendait guère au-dessous de 36° pour des doses d'insuline progressivement croissantes (de 50 en 50 unités) qui arrivèrent très rapidement à près de 600 unités. Ce fait n'a d'ailleurs rien d'extraordinaire, puisque les auteurs Américains Shurley et Bond, ayant pour principe d'augmenter les doses selon une progression géométrique, passent en quelques jours de 50 à 2.400 unités, sans obtenir de chute cataclysmique. Ils signalent même à ces doses un grand nombre de réactions « d'insulino-résistance ».

Un fait nous a paru particulièrement intéressant dans ce domaine : l'augmentation des doses d'insuline semblant favoriser l'apparition de ces réactions, nous avons chez des malades dont les courbes basses persistaient d'une manière dangereuse,

augmenté les doses d'insuline injectées. Cette conduite aurait pu paraître sinon dangereuse, du moins bien aléatoire. Cependant, cette augmentation a suffi pour faire disparaître plusieurs fois les effondrements de constantes thermiques et glycémiques. C'est en particulier ce procédé qui nous a permis, chez Mlle Co... et chez Mlle Ga..., de faire remonter des courbes exagérément basses.

Enfin, une seule fois, nous avons obtenu pour ainsi dire la « contre-expérience » de ce que nous venons d'énoncer : Mme Bu... présentait une « résistance » très marquée à l'insuline, ne faisant pour des doses élevées ni chute de ses constantes, ni coma. Lorsque les doses étaient augmentées (130 unités), toutes les réactions « hypoglycémiques » étaient invisibles. Par contre, si nous les abaissions progressivement à 100 ou même 80 unités, nous arrivions facilement à obtenir une belle chute thermique suivie d'un coma. Nous avons répété chez cette malade un grand nombre de fois ces réactions, et chaque fois le résultat a été obtenu. Ce cas nous a paru particulièrement intéressant ; nous y reviendrons plusieurs fois au cours de ce travail.

En résumé, si nous avons constaté le plus souvent une proportion entre la dose d'insuline injectée et la flèche hypoglycémique nous sommes loin d'avoir eu une « réponse standard », ce qui nous permet d'envisager avec certitude une participation « active » de l'organisme dans l'apparition de ces phénomènes

2. — *Variation de la vitesse de réaction.* En début de traitement, l'augmentation des doses d'insuline a amené une chute de plus en plus marquée et de plus en plus rapide, réalisant une courbe proche de la verticale. Par la suite, dès le huitième ou le dixième coma, cette vitesse de réaction diminuait de plus en plus, le minimum hypothermique n'apparaissant qu'au bout de trois heures.

Ces variations de vitesse évoluent en général parallèlement aux diminutions de la flèche hypoglycémique. Toutefois, cette donnée n'a rien d'absolu, et l'on a pu constater souvent la discordance entre la valeur absolue de l'hypothermie et le temps de réaction.

Un des caractères les plus intéressants de cette flèche hypothermique est très certainement son évolution progressive. Pour certains malades, ayant été obligés de les laisser en début de traitement à des doses en palier, nous avons eu la surprise de

constater que la courbe thermique diminuait progressivement pendant les 5 ou 6 premiers jours du traitement, puis avait tendance à augmenter. En un mot : pour une même dose, la tendance hypoglycémisante et hypothermisante devient de plus en plus nette, elle passe par un maximum (correspondant à la plus forte chute) puis elle revient à des valeurs moins élevées. La constatation de ce phénomène est habituellement masquée par l'augmentation journalière des doses. Ce phénomène, que nous avons observé plusieurs fois, nous a paru digne d'intérêt. Il semble en effet indiquer que tout s'est passé comme si le fait d'être soumis tous les jours au traitement insulinique déclenchât dans l'organisme des réactions de plus en plus marquées, et qu'après quelques jours de traitement, cette réaction tendit à disparaître, bientôt suivie par une dernière réaction, inverse de la précédente, s'opposant au premier effet du produit.

2° VARIATIONS DU POULS

Elles sont loin d'être aussi constantes et aussi fidèles que les modifications thermiques. On observe fréquemment une labilité, une instabilité, surtout durant la période de début. A ce moment, il n'est pas rare de constater des alternances de tachycardie ou de bradycardie, ne s'inscrivant pas forcément dans le cadre des variations globales des constantes physiques.

En particulier, le rythme des pulsations est loin de suivre fidèlement l'évolution de la courbe thermique. Lorsque le traitement est un peu plus avancé, lorsqu'apparaissent les premières grandes hypothermies, le pouls présente généralement une tendance assez nette à la diminution. Par rapport à la courbe thermique, il semble que les modifications du rythme cardiaque s'inscrivent selon une courbe également descendante mais décalée légèrement dans le temps. Les variations des pulsations apparaissent généralement avant les modifications thermiques. Nous retrouvons tout au long de la cure ces correspondances entre le pouls et la température, l'un précédant l'autre.

Lorsque la diminution thermique subit un ralentissement discret, n'apparaissant pas sur les courbes de température, il sera fréquent de constater que quelques instants auparavant le rythme cardiaque avait montré une accélération nette. Ceci explique les poussées tachycardiques que l'on observe à une

période moyennement avancée de la cure, juste avant l'apparition des comas : l'amortissement discret de la chute thermique s'accompagne alors d'une poussée tachycardique parfois très importante, qu'il est absolument courant de constater en début de coma. Ce phénomène réalise alors un croisement de la courbe du pouls et des températures, bien connu des auteurs classiques.

Après quelques semaines de traitement, il est fréquent de trouver une petite poussée tachycardique survenant dans la première heure suivant l'injection d'insuline. Cette réaction généralement discrète se manifeste également au niveau de la température par un crochet hyperthermique. Il est rare que ce dernier dépasse de plus de 5 dixièmes la température initiale.

Un enregistrement suivi des pulsations permet souvent de prévoir et, par suite, de prévenir une complication possible. C'est pour cette raison qu'il est utile de faire une étude minutieuse du rythme cardiaque. Si les doses d'insuline sont suffisamment fortes, ou, ce qui revient au même, si le sujet se montre particulièrement sensible, on peut assister à de véritables effondrements des fréquences cardiaques. Celles-ci sont susceptibles, si on les laisse évoluer, d'amener une syncope, dont on connaît le pronostic fâcheux.

Dans d'autres cas, c'est une tachycardie particulièrement violente et durable, souvent associée à une poussée hyperthermique ou à un coma particulièrement précoce qui feront craindre un réveil pénible (cas de Mme Bou...).

Enfin, il est banal de rencontrer aux approches du coma quelques troubles du rythme cardiaque, consistant essentiellement en extra-systoles, isolées ou en salves ; celles-ci ne comportent pas de pronostic péjoratif spécial.

3° ETUDE DE LA TENSION ARTÉRIELLE

En général, l'évolution de la tension artérielle se fait parallèlement à celle des autres facteurs. Après avoir subi une augmentation discrète, elle réalise rapidement une chute plus ou moins importante, de l'ordre de 1 à 2 centimètres de mercure pour la maxima, et d'un peu moins pour la minima. On peut donc dire que, dans les cas typiques, la phase hypoglycémiante se caractérise, en ce qui concerne l'évolution tensionnelle, par

une diminution discrète et concomittente de la tension maxima et de la minima.

A côté de ces courbes « types », nous rencontrons parfois des variations dissociées : augmentation de la maxima, et diminution de la minima ; parfois, encore, la maxima reste inchangée et seule la minima varie ; il arrive même que les deux courbes varient d'une manière absolument symétrique, réalisant ce que Claude et Rubinovitch appellent fort justement « courbe en soufflet d'accordéon ».

Ces variations tensionnelles subissent chez des individus différents et chez une même personne des modifications parfois très importantes entre le début du traitement et la fin.

En particulier, si les courbes très divergentes se rencontrent électivement en début de traitement, il semble que les variations simultanées des tensions maxima et minima se voient tout particulièrement lorsque le traitement est à une période suffisamment avancée (apparition des premiers comas).

Dans les cas typiques, il y a, comme pour les pulsations, concordance des courbes tensionnelles avec les courbes thermiques. Toutefois, nous avons constaté dans certains cas une persistance de la réaction hypothermisante associée à une élévation du rythme cardiaque et de la tension artérielle.

Ces deux derniers facteurs sont également sujets entre eux à des évolutions divergentes. Deux hypothèses s'offrent alors : il peut s'agir soit d'une discordance réelle, soit plus simplement d'un simple retard de l'un des facteurs envisagés par rapport à l'autre.

4° ETUDE DE LA RESPIRATION

Durant la phase hypothermisante, les phénomènes respiratoires sont assez variables. Le plus souvent, on observe une accélération, maxima pendant les fortes décharges anxieuses ou pendant les bouffées d'agitation relativement fréquentes à cette période.

Chez les malades qui présentent, contrairement aux précédents, un sommeil profond, il n'est pas rare de constater une diminution du rythme respiratoire associée à une augmentation de l'amplitude : c'est la respiration ample et paisible du sommeil profond. Plus la profondeur du sommeil augmente,

plus on approche de la respiration ample, profonde et sonore qui caractérise les états de coma.

Il n'est donc pas possible de décrire un type respiratoire représentant la première période de la réaction insulinique. Il est beaucoup plus exact de dire que cette période se caractérise avant tout par une alternance de bradypnée et de tachypnée pouvant, lors des phases d'anxiété, s'orienter vers une respiration franchement rapide et superficielle et, lors du pré-coma, vers le rythme caractéristique de la période comateuse.

5° ETUDE DU RÉFLEXE OCULO-CARDIAQUE

La validité des résultats obtenus par la recherche systématique des réflexes oculo-cardiaques est actuellement bien discutée. Les réponses diverses qui ont été obtenues par cette méthode, et surtout les difficultés d'interprétation l'ont en effet rendue suffisamment douteuse pour que l'on nous reproche de nous en être servi pour une étude sérieuse des variations physiologiques survenant au cours du traitement insulinique.

Nous avons cependant pratiqué de nombreuses fois cette réaction au cours de nos cures de Sakel, et, chaque fois, nous en avons tiré des renseignements fort utiles pour la compréhension des phénomènes.

En prenant l'enregistrement des pulsations pendant la compression des globes oculaires, nous avons obtenu au cours de la phase hypothermisante : le plus souvent une accentuation de la bradycardie (52 % des cas), plus rarement une diminution de la tachycardie (17 % des cas). Enfin, dans 15 % des cas, nous avons obtenu une accélération très nette du rythme cardiaque. Celle-ci se manifestait : soit dès le début de la compression des globes oculaires, soit après quelques secondes de ralentissement cardiaque. Dans ces derniers cas, il s'agissait en général de malades baissant peu leur température et présentant spontanément des poussées tachycardiques et hypertensives fréquentes. A l'examen biologique, ces mêmes malades présentaient le plus souvent des chutes glycémiques faibles et l'obtention de coma exigeait généralement des doses d'insuline assez fortes : (130 à 180 unités).

Au cours d'une phase hypothermisante anormalement forte, chez les malades présentant une bradycardie notable, on obtie-

nait fréquemment par la compression des globes oculaires une accélération cardiaque.

Ce dernier type de courbe s'observe tardivement, après plusieurs heures de traitement. Nous l'avons rencontré particulier au début du redressement général des courbes, qui caractérisent, ainsi que nous le verrons plus loin, la phase comateuse.

II. — Variations des constantes biologiques.

1° LA GLYCÉMIE

Elle nous offre un excellent moyen d'étudier les phénomènes qui se déroulent pendant la première phase du traitement insulinique. L'appréciation de la glycémie a été pendant longtemps l'élément essentiel de tous les travaux concernant cette vaste question. Actuellement, malgré la multiplicité des autres moyens d'investigation, elle reste toujours valable grâce à la simplicité et à la fidélité de son dosage. Le seul inconvénient de cette méthode est la grande fréquence des ponctions veineuses qui, en plus des troubles locaux propres aux injections intra-veineuses répétées, risquent de nuire au déroulement normal de la scène clinique. En effet, bien que cela semble être en contradiction avec la définition même des comas, nous avons constaté, extrêmement souvent, que de multiples prises de sang nuisaient à l'apparition normale d'un coma ; bien mieux, en faisant les examens électroencéphalographiques accompagnés de contrôles glycémiques nombreux, il nous est arrivé fréquemment de ne pas obtenir de coma chez des malades qui jusqu'à ce jour en avaient fait régulièrement.

Après l'injection d'une dose suffisante d'insuline, on ne tarde généralement pas à obtenir une diminution progressive de la glycémie. Celle-ci évolue le plus souvent en parallèle avec l'hypothermie. Ainsi, cette première période du traitement insulinique est-elle à la fois hypothermisante et hypoglycémiante. La valeur de l'hypoglycémie ainsi obtenue est soumise à variation, selon :

- les périodes du traitement ;
- les doses d'insuline injectée.

a) Influence des périodes du traitement

La tendance hypoglycémiante évolue, indépendamment des doses d'insuline, en deux périodes caractéristiques. La première est une période de réaction hypoglycémiante progressivement croissante.

Nous voulons parler ici d'un phénomène déjà rencontré dans l'étude des courbes de température. Il s'agit de l'augmentation progressive de la tendance hypoglycémiante de l'organisme durant les tout premiers jours du traitement. Si on reste à des doses d'insuline constantes, ou si l'augmentation des doses est minime, on assiste très rapidement à l'aggravation journalière de la chute hypoglycémique.

Tout se passe comme si, sous l'effet des séances insuliniques précédentes, l'organisme présentait un entraînement progressif à l'hypoglycémie. Cette période progressivement croissante est relativement courte. En général, elle s'étend du début du traitement jusqu'aux environs du dixième jour. Lorsque la glycémie journalière minima atteint un niveau suffisamment bas, la tendance hypoglycémiante diminue de plus en plus et passe par le minimum qui correspond à la flèche hypoglycémique la plus forte. A partir de ce moment, commence à apparaître le phénomène inverse, qui constitue la deuxième période, dite de stabilisation.

A l'approche des premiers comas, ce phénomène se manifeste malgré l'augmentation des doses d'insuline. Tel malade qui, en début de traitement, passait en deux heures d'une glycémie de base de 0.80 à une glycémie minima de 0.25, pour une quantité d'insuline donnée, ne présentait pratiquement plus de chute glycémique supérieure, lorsqu'elle recevait une dose d'insuline beaucoup plus forte. Cette période est donc caractérisée avant tout par un effacement de plus en plus marqué de la tendance à l'hypoglycémie croissante. Sur le plan clinique, cette période va se traduire par l'apparition de phénomènes nouveaux, et, sur le plan glycémique, par une réaction hyperglycémiante de plus en plus forte. Cette partie est à rattacher à l'étude du coma proprement dit, et sera traitée avec celui-ci.

b) Influence des doses d'insuline.

Comme de nombreux auteurs l'ont signalé (Claude et Rubino-

vitch, Cossa, J. Billet, Lafont et B. Billet), on observe le plus souvent un parallélisme entre l'hypoglycémie obtenue et les doses d'insuline injectées.

Cependant, ce phénomène est loin d'être absolument constant. Chez différents malades, partant de glycémies identiques, et malgré l'utilisation de mêmes doses d'insuline, il nous est arrivé d'obtenir des flèches hypoglycémiques très variables. C'est ainsi que pour une même dose (40 unités), Mlle Co... passait au bout de deux heures à 0.25 de glycémie alors que Mlle Va..., partie de la même glycémie de base, ne présentait pas de chute au-dessous de 0.40. De tels exemples sont extrêmement nombreux.

Selon les périodes du traitement, on obtenait également des réactions différentes chez un même malade ; les chutes obtenues en début de traitement étaient généralement beaucoup plus fortes qu'en fin de traitement.

Comme nous l'avons vu au sujet des variations thermiques, il existe pour la glycémie un certain nombre de courbes anormales. Il peut s'agir d'hypoglycémie persistante anormalement basse (Mlle Co...). Dans d'autres cas, nous assistons à la réaction inverse : des doses relativement importantes d'insuline s'avèrent très rapidement incapables de faire baisser d'une manière satisfaisante la valeur de la glycémie. Il faut noter que ces courbes anormales sont relativement rares.

Parallélisme entre les variations de la glycémie et celles des autres constantes.

Le plus souvent, la glycémie varie parallèlement aux autres constantes (température, tension artérielle, et rythme cardiaque). Cependant, on peut constater assez fréquemment une dissociation relative : dans ce cas un seul des autres facteurs varie en sens inverse de la glycémie. Il existe également des dissociations absolues au cours desquelles la glycémie semble évoluer pour son propre compte. Le plus souvent, la glycémie suit l'influence des doses d'insuline d'une manière plus régulière que les autres constantes. C'est ainsi que, chez différentes malades à chute thermique pratiquement inexistante, l'hypoglycémie était conservée d'une façon satisfaisante.

Variations des vitesses d'apparition de l'hypoglycémie.

Comme nous l'avons vu à propos des courbes thermiques, on

peut constater au début du traitement des chutes beaucoup plus rapides et plus brutales qu'à des périodes plus avancées. C'est ainsi que les courbes obtenues entre la cinquième et la dixième séance sont relativement droites et verticales, ce qui indique une chute rapidement obtenue (moins de 3 heures). Entre le vingtième et le trentième jour, la courbe prend un aspect plus oblique, indiquant un ralentissement notable dans la vitesse d'apparition des phénomènes hypoglycémiques.

Chez certains malades, nous avons obtenu, en fin de traitement, pour des doses d'insuline assez faibles, des courbes dont l'allure générale rappelait considérablement celle du début du traitement. A partir de ce moment, ces malades se comportaient comme s'il n'était plus utile d'augmenter la dose d'insuline pour continuer à obtenir des comas. Quelques-uns présentaient une telle aptitude à l'hypoglycémie que l'on pouvait se permettre une réduction des doses parfois surprenante. C'est ainsi que chez Mlle Fr..., alors qu'il était impossible en début de traitement d'obtenir des chutes glycémiques satisfaisantes avec 120 unités d'insuline, il suffisait à partir de la 35^e séance d'une injection de 30 unités pour obtenir une hypoglycémie profonde suivie d'un coma. Ce phénomène apparemment surprenant ne se déroule toujours qu'après un certain nombre de séances, et ne se voit que chez un nombre relativement limité de malades.

2° VARIATIONS DE L'ÉQUILIBRE HYDROMINÉRAL

A. — *La déshydratation.*

Pendant la période hypoglycémiante, de nombreux signes témoignent d'une fuite hydrique importante. Ce phénomène a été bien décrit par divers auteurs, en particulier J. Billet, Lafont et B. Billet. Nous avons également retrouvé une augmentation importante de toutes les sécrétions.

La sudation semble être proportionnelle à l'intensité de l'hypoglycémie. Il s'agit d'une transpiration froide et abondante imbibant tout ce qui touche la peau du malade. Elle est extrêmement importante durant cette première phase. Pour certains auteurs, en particulier Claude et Rubinovitch, l'approche du coma diminuerait son importance.

La salivation est aussi très intense durant la phase hypoglycémiant ; d'un caractère un peu particulier (viscosité faible au début, plus marquée ensuite), elle dure en général plus longtemps que la transpiration. Il est parfois difficile de faire la différence entre une sécrétion salivaire abondante et une hypersécrétion broncho-alvéolaire particulièrement fréquente en début de coma.

La sécrétion gastrique est également augmentée. Cependant, il semble bien que les différents auteurs qui affirment l'existence de cette hypersécrétion parlent en réalité du liquide gastrique abondamment recueilli au moment du réveil par sondage gastrique. Dans ces conditions, il est impossible de déterminer avec précision la quantité de liquide gastrique sécrété durant la phase hypoglycémiant et celle sécrétée pendant le coma. Nous n'avons pas pratiqué personnellement de sondage chez nos malades pendant la période précomateuse, si bien que nous ne pouvons émettre un avis valable sur la question.

L'émission d'urine est également difficile à apprécier. L'état mental particulier de nos malades durant cette période amène fréquemment une incontinence rendant difficile tout contrôle. Toutefois, la percussion de la vessie à travers la paroi abdominale montre souvent l'existence d'une matité assez étendue. Nous n'avons pas pratiqué de sondage pendant la période précomateuse pour ne pas donner au malade de sensation traumatisante.

Variations du poids. — Une appréciation satisfaisante du poids avant tout traitement et à la fin de la première période pourrait donner une idée précise de la perte hydrique globale pendant toute celle-ci. En fait, il est impossible de peser correctement un malade comateux. C'est pourquoi nous n'avons pu réaliser une étude précise de la déshydratation au cours de la phase hypoglycémiant et nous avons été obligés d'attendre le réveil pour pratiquer les pesées susceptibles de nous renseigner sur la déperdition hydrique totale.

Nous étudierons donc les variations de poids à la fin de la période comateuse.

B. — *Modification des électrolytes*

Nous n'avons pas étudié personnellement les variations des ions Cl et Na K et PO₄. Nous nous contenterons donc de citer ici les modifications signalées par différents auteurs ; en particulier nous ferons appel fréquemment à l'article de J. Billet, Lafont, et B. Billet. Tous ces auteurs ont constaté des modifications relativement faibles de la natrémie. Ils concluent que la seule variation visible est une augmentation discrète de cet ion parallèlement à la période hypoglycémique. Le caractère le plus remarquable du déséquilibre ionique est avant tout la perturbation grave du rapport sodium-potassium. C'est à cette modification que l'on peut rattacher le déplacement vers les espaces intersticiels d'une grande partie de la masse hydrique. Ce phénomène permettrait la constitution de nombreux œdèmes et plus particulièrement de l'œdème cérébral qui serait lui-même générateur du coma.

Pendant toute la période hypoglycémiant, une diminution notable de la kaliémie a été signalée ; cette baisse s'effectue d'une façon relativement parallèle aux courbes de glycémie. Nous avons trouvé à ce sujet une abondante littérature : En 1938, Harris, Blalock et Howitz, en 1948, Drooglever Fortuyn et plus récemment en 1949, Stark et Barrera ont abordé cette question. Tous ont été d'accord pour reconnaître, pendant l'hypoglycémie insulinaire, une baisse importante du potassium sérique. Cette disparition potassique s'explique à la lumière de différents travaux, en particulier ceux de Verzar ; ce dernier a montré que la glycogénopexie ne pouvait se réaliser qu'avec l'utilisation et, par suite, la disparition d'une certaine quantité d'eau et de potassium. Ainsi, on comprendra plus facilement que, sous l'action de l'insuline, le glucose sanguin, qui effectue un mouvement vers le foie, détermine la disparition d'une certaine quantité de potassium sérique.

D'autres ions sont également impliqués au cours de la glycogénopexie ; en particulier l'ion PO₄ qui, d'après Conway et Bayle, accompagne le dédoublement du glucose, permettant ainsi la synthèse du glycogène.

3° VARIATIONS DE LA VITESSE DE SÉDIMENTATION

Nous avons pratiqué cet examen chez plusieurs de nos mala-

des. Les résultats obtenus concordent avec ceux rapportés par les différents auteurs qui ont abordé cette question, en particulier J. Billet, Lafont et B. Billet.

Pendant la phase hypoglycémiante, c'est-à-dire pendant environ les trois premières heures suivant l'injection d'insuline, nous avons observé une augmentation sensible de la vitesse de sédimentation. Les chiffres trouvés approchaient en général ceux que l'on obtient normalement dans les états inflammatoires.

Monsieur R..., avant tout traitement, avait une sédimentation à 7/15. Le premier nombre représente la valeur trouvée au bout d'un quart d'heure ; le deuxième, la sédimentation horaire. Après une heure de traitement, une nouvelle ponction veineuse montrait une augmentation de la vitesse de sédimentation à 13/20. Enfin, au bout de deux heures, celle-ci passait par un maximum de 17/28. Nous avons obtenu ces résultats à plusieurs reprises chez le même malade, et également chez des malades différents. Nous n'avons malheureusement pu suivre quotidiennement ces variations horaires, pour ne pas nuire à l'état du système veineux par la répétition des prélèvements sanguins. Nous pensons cependant qu'une telle étude serait très intéressante, car, en même temps qu'elle objectiverait les variations des vitesses de sédimentation au cours du traitement insulinique, elle nous permettrait, dans un autre ordre d'idées, d'avoir des renseignements nouveaux sur ses variations en dehors des cas inflammatoires. Ces modifications de la vitesse de sédimentation permettent de rapprocher la phase hypoglycémiante à prédominance vagale et œdémateuse de la phase inflammatoire similaire, décrite par les anatomopathologistes au sujet d'affections diverses.

4° MODIFICATIONS DES TAUX D'ÉOSINOPHILES CIRCULANTS

Grâce aux données du laboratoire de pharmacie de l'hôpital psychiatrique du Vinatier, nous avons pu étudier les variations des taux des éosinophiles circulants, durant les différentes périodes du traitement insulinique. Nous n'avons pu malheureusement réaliser qu'un nombre insuffisant de dosages ; toutefois, ils se sont révélés très évocateurs.

Durant la phase hypoglycémiant, le taux d'éosinophiles présente une augmentation importante, allant couramment jusqu'à doubler de valeur. Ce phénomène se déroule parallèlement à la chute glycémique et à l'augmentation de la vitesse de sédimentation.

S'il est relativement peu marqué dans les premiers jours du traitement, il tend à devenir de plus en plus net avec l'apparition des grandes flèches hypoglycémiques. Lors de la période d'hypoglycémie stabilisée, l'augmentation des éosinophiles se fait moins sentir. Enfin, dans les cas où l'hypoglycémie s'avère peu importante malgré de très fortes doses d'insuline, l'augmentation du taux d'éosinophiles circulants ne se déroule pas dans les mêmes conditions qu'à l'ordinaire. Notre expérience ne porte que sur deux cas. Si l'on peut tenir compte de tels résultats, nous devons dire que, dans les cas d'hypoglycémie insuffisante, l'augmentation d'éosinophiles circulants est pratiquement inexistante.

Cette dernière forme de courbe représente d'ailleurs le trait d'union avec celles de la phase comateuse.

III. — Modifications des fonctions mentales pendant la phase hypoglycémiant.

Nous abordons ici l'un des points les plus intéressants de cette étude. Les modifications du psychisme ont été signalées par tous les auteurs qui se sont intéressés à la question. Nous pensons qu'il est utile d'essayer une systématisation de ces phénomènes.

Pour quiconque a fréquenté le malade en cure de Sakel, il est difficile de donner une réponse précise à ce problème. Chacun évoque tel ou tel parmi les nombreux comportements rencontrés chez les malades « à l'insuline ». Tel malade présentait une heure après son injection des signes manifestes d'agitation croissante, aboutissant rapidement à un état nécessitant une contention sérieuse ; tel autre, qui s'endormait paisiblement durant les deux premières heures, présentait d'une manière irrégulière des réveils chargés d'anxiété. Dans ce cas, il appelait sans cesse le personnel, exigeait telle présence, réclamait à manger, à boire, appelait sa famille, etc., etc...

Nous avons divisé cette étude en deux parties traitant séparément des modifications affectives et intellectuelles.

A. — *Modifications affectives.*

Elles sont très variables selon les malades et selon les phases du traitement. Nous assistons parfois à des réactions anxieuses plus ou moins vives, pouvant aller de la simple inquiétude au raptus anxieux. Dans d'autres circonstances, l'anxiété est inexistante et remplacée par une tendance à l'euphorie très nette, en contradiction avec la tonalité affective habituelle du malade. Ces états d'anxiété ou d'euphorie varient dans leur durée et leur intensité. D'autre part, la tonalité affective d'un sujet peut également subir, pendant la même période hypoglycémiant, des variations cycliques.

Il est un phénomène sur lequel nous jugeons utile d'insister, car il nous permet de caractériser d'une façon plus précise des différents états affectifs : il s'agit du *tonus*. En effet, le terme « euphorique » ne nous permet pas d'indiquer s'il s'agit d'une euphorie béate, comme on voit après absorption d'opiacés, ou au contraire s'il s'agit d'une euphorie bruyante, expansive, rappelant celle d'un état maniaque.

Pour les états anxieux, nous retrouverons cette même discrimination : il pourra s'agir tantôt d'un état stuporeux, semblable à celui de la mélancolie stuporeuse, tantôt il s'agira d'une anxiété paroxystique et agitée réalisant un véritable raptus anxieux.

Nous verrons tout l'intérêt qu'il y a à conserver cette notion de tonicité ; dans ce travail, nous qualifierons de sthénique ou d'asthénique les différents états affectifs décrits.

Les modifications de l'équilibre affectif ont été largement commentées par les nombreux auteurs qui ont étudié la cure de Sakel. Pour Claude et Rubinovitch, l'anxiété se manifesterait un certain temps après l'injection d'insuline. Elle serait susceptible d'augmenter progressivement, et, après un ou plusieurs paroxysmes, elle diminuerait au fur et à mesure de la « réaction vagotonique ». Ces auteurs concluent : « que l'anxiété disparaît dès que le malade présente une formule vagotonique prépondérante ». Ils signalent également que cette phase d'anxiété semble s'atténuer avec l'augmentation des doses d'insuline.

En comparant les variations affectives et les courbes de constantes biologiques et cliniques, nous avons pu retrouver cette constatation de Claude et Rubinovitch selon laquelle une formule vagale prépondérante amenait une diminution de l'anxiété.

Les malades qui présentaient des réactions anxieuses importantes ne faisaient le plus souvent qu'une descente irrégulière, entrecoupée de paliers nombreux, dans les domaines thermique aussi bien que glycémique ; on observait également de grands à-coup tachycardiques et hypertensifs. S'il est vrai que nous avons retrouvé des résultats identiques à ceux publiés par Claude et Rubinovitch, précisons toutefois que les états ne s'accompagnant pas d'anxiété ne sont pas l'apanage exclusif d'une vagotonie accentuée. En particulier, nous verrons, lors de la phase hyperglycémiante que, chez des malades ne présentant pas de coma, il suffisait non pas d'une forte vagotonie, mais d'une ascension glycémique et thermique prépondérante pour supprimer ces manifestations anxieuses. Nous reprendrons cette question avec l'étude du coma.

B. — *Modifications des fonctions de vigilance.*

Cette question très importante est extrêmement complexe. En effet, il nous a été donné de constater toute une foule d'états variables selon les individus et selon les moments. Nous n'exposerons ici que les variations schématiques, dans le cadre desquelles évoluent la plupart de nos malades.

Dans les cas typiques, après un laps de temps plus ou moins long, attention, mémoire et jugement s'améliorent temporairement ; puis nous assistons à une inversion de ces phénomènes et, plus ou moins tôt, s'installera une somnolence faisant place, enfin à un sommeil profond. Ce dernier sera caractérisé par : « la réversibilité, la prédominance vagale, l'hypotonie musculaire et la disposition des globes oculaires ». Cette phase de sommeil correspond en général à la grande inhibition biologique que nous avons signalée au cours des pages précédentes. Il y a généralement une correspondance entre profondeur du sommeil d'une part, intensité et vitesse d'apparition des phénomènes hypoglycémiques et hypothermiques d'autre part.

Il ne faudrait cependant pas croire que toutes les phases hypoglycémiantes se traduisent sur le plan de la vigilance par

l'apparition des signes du sommeil. Dans 18 % des cas environ, toute la phase hypoglycémiant s'effectue en pleine conscience, voire même avec une exacerbation de la vigilance. Dans ces cas, il arrive de constater une discordance complète entre la chute glycémique, parfois très marquée (à moins de 0,20) et une parfaite conservation des fonctions mentales. Chez une de nos malades, Mlle C..., schizophrène de longue évolution, la température descendait couramment au-dessous de 32, avec une glycémie inférieure à 0,25. Cette malade présentait un véritable réveil des fonctions intellectuelles, au cours duquel la mémoire, l'attention et le jugement s'amélioraient considérablement ; tandis que les phénomènes délirants s'amenuisaient de façon notable, les manifestations catatoniques s'amendaient dans une large proportion.

Dans ces cas, il n'était pas rare d'assister dans le pré-coma à des manifestations thymiques anormalement marquées. La malade passait de l'état de vigilance à l'état de coma par une période confusionnelle, où prédominaient soit les manifestations anxieuses, soit au contraire une euphorie rappelant l'ébriété.

Entre ces deux cas extrêmes, se trouve toute une gamme d'intermédiaires sur lesquels nous ne nous attarderons pas.

CONCLUSIONS SUR LA PHASE HYPOGLYCÉMIANTE.

Dans cette période, nous avons retrouvé la plupart des phénomènes décrits par les auteurs classiques. En particulier, la prédominance vagale avec l'hypothermie, l'hypoglycémie, l'hypotension, les sueurs abondantes, l'asthénie et la tendance lipothymique et la somnolence. Toutefois, il est utile d'insister sur le fait que l'intensité et la vitesse de la réaction vagale ne déterminent pas d'une manière absolue l'apparition du sommeil ; bien au contraire, nous avons rencontré dans certains cas l'apparition inattendue de réactions d'attention. L'inhibition vagale déclenchée par l'insuline peut donc sur le plan de la vigilance se traduire soit par une inhibition parallèle réalisant le sommeil, soit par une exacerbation réalisant les signes caractéristiques de l'attention.

Deuxième Partie : ETUDE DU COMA

Comme pour la période précédente, nous envisageons successivement les variations cliniques, biologiques et psychologiques.

A. — Variations des constantes physiques.

I. — LA TEMPÉRATURE.

Les variations thermiques pendant le coma sont encore plus irrégulières que pendant la phase hypoglycémiant.

Le premier caractère qui ressort d'une courbe thermique notée avec précision est la diminution (faible ou forte) de la tendance à l'hypothermie. Au stade du coma, la température présente quelques petites oscillations, généralement d'amplitude modérée, le plus souvent minimales à côté de celles que nous avons trouvées pendant la première phase.

Ce type de courbe, bien qu'habituel (75 % des cas), peut être remplacé par d'autres types de réaction. Nous pouvons trouver :

- soit des oscillations de grande amplitude à tendance hypothermique prédominante, surtout en début de cure.

- soit des oscillations de grande amplitude à prédominance hyperthermique (15 % des cas). Ce type de courbe se rencontre tout particulièrement à une période avancée du traitement.

- soit une augmentation progressive de la température s'étendant sur toute la durée du coma.

- enfin, on peut également observer une baisse pendant la première demi-heure, représentant la fin et l'amortissement de la période précédente rapidement suivie par une réascension thermique.

D'une manière générale, ces réactions hyperthermisantes se manifestent après un certain nombre de comas, et elles semblent bien caractériser la réaction des organismes « entraînés ». Dans certains cas, elles apparaissent très rapidement. Il s'agit souvent de malades qui présenteront par la suite ce que les

auteurs classiques appellent des réactions d'insulino-résistance.

Certains malades ne font pas de réaction hyperthermisante. Ces cas sont assez rares, mais non exceptionnels. Nous avons le souvenir d'une jeune malade qui, après une trentaine de séances, persistait à présenter pendant tout le coma une chute thermique importante. Or cette jeune fille a fait un accident syncopal grave qui a nécessité l'emploi de thérapeutique d'urgence. Un accident de ce genre est unique dans notre expérience, mais nous avons constaté plusieurs fois des comas se déroulant sous le signe de la prépondérance vagale sans tendance à l'inversion. Ces comas étaient généralement caractérisés par une profondeur toute particulière.

Comme nous l'avons déjà remarqué, au cours de la première phase pour la flèche hypothermisante, l'apparition et le développement de la tendance hyperthermisante se développent progressivement pendant les dix premiers jours de coma. Par la suite, cette tendance hyperthermisante tend à se stabiliser. Cette nouvelle période est l'équivalent de la période de stabilisation des flèches hypoglycémiantes décrite précédemment.

En conclusion, nous pouvons dire que, pendant le coma, on assiste à une diminution progressive de la chute thermique, souvent suivie d'une réascension thermique. Cette constatation présente une réelle importance ; nous nous en servons pour l'élaboration d'une hypothèse tendant à expliquer le mécanisme pathogénique des comas.

II. — ETUDE DU POULS.

Pendant la période de transition entre la première phase et le coma, le malade présente une poussée tachycardique assez importante qui pourra s'amender peu à peu, pour terminer sur un rythme cardiaque relativement lent avec pouls ample et bien frappé durant le coma profond. Comme pour les variations thermiques, ce phénomène ne saurait constituer une règle absolue. En particulier, chez les malades à forte prédominance vagale, pendant toutes les réactions prédomine un rythme cardiaque relativement peu élevé. De temps en temps, l'on assiste à l'apparition de bouffées rapides et fugaces, s'inscrivant sur un fond de bradyrythmie. Chez ceux qui présentent des chutes glycémiques et thermiques faibles durant la première période

et qui exigent des doses d'insuline sans cesse augmentées pour faire un coma, nous observons le phénomène inverse, caractérisé par la persistance d'un rythme rapide durant la presque totalité du traitement, et surtout pendant toute la durée du coma. Cette réaction s'observe bien en fin de traitement.

III. — ETUDE DE LA TENSION ARTÉRIELLE.

Contrairement à ce que nous avons remarqué pendant la phase hypoglycémiante, c'est généralement par une poussée hypertensive discrète que débute la période comateuse. Cette réaction, bien décrite par Claude et Rubinovitch, se manifeste d'autant plus volontiers que le malade reçoit des doses de plus en plus fortes et de mieux en mieux supportées. Autrement dit, lorsque le malade présente un certain degré « d'insulino-résistance » il est fréquent de constater des réactions hypertensives de plus en plus nettes. En fin de traitement, ou chez des malades particulièrement sensibles, dès la première quinzaine il est possible d'obtenir de telles réactions.

Lorsqu'on reste longtemps aux mêmes doses, ou lorsque les écarts entre les doses sont peu marqués, ce phénomène diminue dans des proportions notables.

Il est à remarquer que la poussée hypertensive du début de coma coïncide le plus souvent avec la période tachycardique. Cette poussée hypertensive nous a paru en général transitoire et, pour la plupart des cas, après une demi-heure à trois quarts d'heure de coma, la tension artérielle tend à revenir à son niveau initial.

Dans un cas exceptionnel, nous avons obtenu chez un jeune homme de 24 ans, dont le chiffre tensionnel normal était de 14/8, une ascension brutale et durable dépassant 24/16. Nous avons d'ailleurs observé chez ce malade différentes complications cardio-pulmonaires.

On a pu voir pendant le coma un véritable effondrement tensionnel, portant aussi bien sur la tension minima que sur la maxima. Néanmoins, de telles variations nous semblent exceptionnelles. Elles surviennent le plus souvent au décours de comas très profonds et d'une durée particulièrement longue. Elles coïncident, dans le domaine végétatif, avec une recrudescence des phénomènes vagues.

Claude et Rubinovitch avaient signalé une chute rapide du chiffre tensionnel à la suite d'une injection minime d'adrénaline, par voie sous cutanée. Nous avons observé ce phénomène avec une netteté surprenante au cours de différents comas.

IV. — VARIATION DE LA RESPIRATION.

Pendant le coma, la respiration tend à se régulariser, à diminuer en fréquence et à augmenter en amplitude. Ce phénomène présente une fidélité suffisante pour que l'on puisse dire qu'une respiration stertoreuse, profonde et lente est un bon signe de coma.

Nous n'avons retrouvé qu'exceptionnellement les respirations dites anormales, de type Kussmaul ou Cheynes-Stokes ; elles correspondent souvent à des comas particulièrement profonds.

La persistance de ces types respiratoires anormaux implique un resucrage rapide.

Les phénomènes mécaniques de la respiration sont également perturbés au cours du coma, qu'il s'agisse de contractions spasmodiques du larynx, souvent passagères et sans importance, ou d'une obstruction des voies respiratoires par salivation excessive.

Toutes ces réactions sont fréquentes et ne commandent pas l'urgence du resucrage, sauf dans le cas particulier où elles atteignent une importance inquiétante. Ces perturbations mécaniques surviennent spécialement lors des comas agités et peu profonds ; on les voit également dans les périodes de transition entre l'état de veille et l'état de coma.

Le plus souvent, une augmentation rapide des doses d'insuline, permettant d'obtenir des comas plus marqués, fait disparaître ces manifestations.

V. — ETUDE DU RÉFLEXE OCULO-CARDIAQUE.

Les modifications du réflexe oculo-cardiaque se déroulent en général en sens inverse, par rapport à la première phase. La compression des globes oculaires détermine fréquemment l'augmentation du rythme cardiaque lors du coma, surtout lors de la période tachycardique et hypertensive du début.

Cette réaction est à rapprocher des modifications obtenues

lors des syndromes sympathicotoniques. Nous y reviendrons plus longuement lors de l'étude pathogénique.

Lorsque le coma s'intensifie, nous voyons apparaître, parallèlement au pouls ample et bien frappé, une tendance à l'égalisation, voire à l'inversion du réflexe oculo-cardiaque.

VI. — VARIATION DE L'INDICE OSCILLOMÉTRIQUE.

Nous avons établi à différentes occasions des courbes des indices oscillographiques durant les différentes périodes du traitement insulinaire.

Si nous avons constaté pendant la première phase des résultats variables, nous avons au contraire observé presque constamment l'augmentation de l'indice oscillographique lors des comas profonds. Cette valeur maxima était d'ailleurs sujette à des variations selon la durée et la profondeur du coma, et selon la phase du traitement. Ce phénomène nous a paru intéressant à signaler, tant pour l'apport qu'il constitue dans l'étude clinique et biologique de la cure de Sakel, que pour la possibilité d'obtenir un accroissement de l'indice oscillographique par les thérapeutiques de choc. Nous n'avons malheureusement pas pu étendre aux autres traitements de choc cette étude.

B. — Modifications de l'équilibre humoral.

1° ETUDE DE LA GLYCÉMIE

L'étude de la glycémie nous a paru particulièrement intéressante pour suivre l'évolution des phénomènes biologiques au cours des comas insuliniques.

Un fait est essentiel et relativement constant : au cours du coma, on assiste, dans un premier temps, à une diminution de la tendance hypoglycémiant et à son remplacement progressif par une tendance hyperglycémiant. Ce phénomène, déjà signalé par de nombreux auteurs, en particulier B. Billet, Lafont et J. Billet, est d'une fréquence suffisante pour nous permettre d'affirmer que l'organisme met en jeu, au cours du coma, l'ensemble du système hyperglycémiant.

Dans 58 % des cas, nous avons constaté une frénation importante de la chute glycémique ; dans plus de 23 % des cas, une réascension glycémique nette.

Ainsi, dans 81 % des comas, le coma s'est traduit sur le plan biologique par l'apparition d'une réaction hyperglycémiante.

Claude et Rubinovitch, dans leur livre sur « les thérapeutiques biologiques » signalent, au cours du coma, cette diminution de la chute glycémique. Ils s'étonnent même d'observer des comas profonds accompagnés d'une ascension glycémique nette. C'est ainsi qu'ils écrivent :

« La glycémie commencera son ascension dès l'installation de ce dernier (le coma) ou quelques temps après, soit selon une ligne régulière, soit en présentant des oscillations »... et plus loin : « fait important et qui illustre bien le décalage existant entre le taux glycémique et les phénomènes des chocs, l'aggravation du coma se poursuivra malgré cette ascension spontanée qui peut rejoindre, et même dépasser le niveau en deça duquel le coma ne se produit pas ».

Ces auteurs avaient bien constaté l'existence des réactions hyperglycémiantes au cours des comas, mais, n'ayant pas observé, comme l'ont fait récemment Seggiaro et Machado, des comas de très longue durée, ils avaient attribué ce phénomène à une anomalie biologique, alors qu'en fait il semble bien établi actuellement qu'il représente l'évolution normale de la tendance glycémique au cours du coma.

Dans certains cas, le coma n'apparaît qu'après la diminution de l'hypoglycémie ; ce type de réaction est également décrit par Claude et Rubinovitch.

Avant l'apparition des premiers comas, on assiste fréquemment à des ascensions, partielles, sinon totales, du taux de glucose sanguin. Ce phénomène devient de plus en plus marqué au fur et à mesure que l'on approche des premiers comas, et nous sommes en droit de nous demander si les états confusionnels qui surviennent à cette période ne représentent pas des « équivalents mineurs » du coma. Il nous est d'ailleurs arrivé d'obtenir, après plusieurs jours de réaction confusionnelle, un véritable coma pour des doses égales d'insuline. Le développement des phénomènes dits « d'insulino-résistance » a posé pour certains malades un problème nouveau : d'une part on observait chez eux avec un maximum de fréquence l'existence

de réascensions glycémiques brutales ; d'autre part, une augmentation rapide des doses d'insuline exerçait une action stimulante sur ces phénomènes. C'est ainsi que, devant un malade qui ne présentait plus de coma, l'on était naturellement tenté d'augmenter de plus en plus les doses d'insuline injectée. Le résultat biologique était souvent surprenant : plus on imposait d'activité au système hyperglycémiant, plus ce système réagissait avec énergie. Ce phénomène traduisait une aggravation de l'insulino-résistance par l'augmentation journalière des doses d'insuline nécessaires.

Il ne faut cependant pas croire que ces malades présentaient une insulino-résistance absolue. Selon la méthode préconisée par des auteurs américains, l'augmentation par progression géométrique a permis de vaincre ces phénomènes d'insulino-résistance par des doses d'insuline énormes (2.000 à 3.000 unités). Il s'agit donc non pas d'insulino-résistance réelle, mais d'insulino-résistance relative.

Tous les comas ne se traduisent pas sur le plan biologique par une réascension glycémique. Nous avons vu parfois la glycémie continuer à descendre en période comateuse, voire même dans certains cas présenter un véritable effondrement. Ce type de réaction est rare (moins de 5 % des cas).

Si l'on s'en rapporte aux variations de la glycémie, deux groupes de malades ne font pas de coma :

— Ceux qui descendent extrêmement bas (cas de Mlle Co...). Dans ces cas, nous assistons à une chute glycémique intense sans que le malade ne présente à aucun moment de phénomènes confusionnels ni à plus forte raison de phénomènes comateux. Tout se passe comme si ces malades subissaient passivement leur agression insulinique sans éprouver les difficultés propres à leur situation ;

— Un deuxième groupe de malades ne présente pas de coma. Il est constitué par ceux qui « descendent » généralement très peu, ou qui après une courte descente, « remontent » rapidement (nous serions tentés de dire aisément) leurs constantes. Chez ces malades, tout se passe comme si l'agression insulinique, si forte soit-elle, était neutralisée avec une remarquable facilité. Il semble que nous nous trouvions ici en présence d'un fait clinique difficile à justifier. L'étude biologique des réveils

spontanés amena des problèmes également difficiles à résoudre ; en effet, parmi les quelques malades qui présentèrent ces réactions, nous avons constaté que les phénomènes biologiques qui se développaient chez eux étaient également de deux ordres. Les uns, (les plus fréquents), « remontaient » leur glycémie ainsi que leurs autres constantes, et sortaient de ce fait de leur coma.

Les autres, après une période de stabilisation glycémique correspondant au coma, présentaient une chute brutale de leur glycémie qui correspondait à la période de réveil. Un cas identique a été publié par Delay : Il s'agit d'un malade qui présentait en plein coma une glycémie aux alentours de 0,35, et, lors d'un réveil spontané, celle-ci ne dépassait pas 0,10. Quant à notre malade, ayant au départ une glycémie à 0,65, celle-ci descendait à 0,30 juste avant son coma, remontait à 0,45 après l'installation de ce dernier, et, lors d'un réveil spontané, avait un niveau glycémique inférieure à 0,20.

Nous nous trouvons encore en présence d'un phénomène difficile à expliquer selon les données classiques.

I. — ACTION DE DIFFÉRENTS FACTEURS SUR LES COURBES GLYCÉMIQUES

A. — *Rôle de la phase du traitement.*

Comme dans l'étude de la période hypoglycémiante, nous retrouvons à propos du coma l'existence des variations progressivement croissantes dès les premiers comas. La seule différence avec la première phase réside dans le fait qu'il s'agit ici, non plus d'une réaction hypoglycémiante, mais d'une réaction hyperglycémiante, progressivement croissante. Au bout d'une quinzaine de séances, cette réaction semble diminuer, et pour des doses d'insuline identiques, elle tend à se stabiliser à un même niveau.

B. — *Rôle de la quantité d'insuline.*

Lorsqu'on augmente lentement les doses d'insuline, les modifications dont nous venons de parler sont légèrement atténuées ; la chute glycémique de la phase hypoglycémiante est moins importante, de même, la réascension lors du coma est moins

marquée. Si l'on augmente rapidement, la chute glycémique lors de la première période, apparaît de plus en plus marquée, et la réaction hyperglycémiant devient plus importante. Nous en avons un exemple frappant chez les malades qui présentent des réactions « d'insulino-résistance », en particulier nous avons vu qu'une augmentation journalière importante des doses était capable d'intensifier, d'une façon considérable, ce phénomène. Il nous semble donc délicat d'augmenter régulièrement les doses chez les malades qui ne présentent pas encore de coma. Cette augmentation quotidienne, lorsqu'elle est insuffisante pour dépasser les facultés d'adaptation de l'organisme, ne fait en réalité qu'augmenter son insulino-résistance. Dans ces cas, nous appliquons soit une diminution des doses journalières, ce qui nous a apporté dans certains cas (Mlle Bu...) les résultats attendus, soit une augmentation, selon la technique dérivée de celle préconisée par les auteurs américains, de 50 et même 100 unités des doses journalières. Ces deux méthodes nous ont souvent permis de venir à bout des réactions d'insulino-résistance.

C. — *Vitesse d'apparition des phénomènes.*

Sandrail, dans son livre sur l'hyperinsulinie, rappelant les travaux de Velckmann et Koch a constaté qu'une hypoglycémie d'installation rapide, suivie d'un brusque redressement, se traduisait la plupart du temps par des réactions cliniques très marquées. Ce même auteur signale que, si la chute glycémique n'est pas stoppée, les modifications cliniques sont au contraire minimes. En particulier, lors des grands effondrements glycémiques, il lui est arrivé de ne pas obtenir de coma.

D. — *Influence des jours de repos.*

Cette question a été souvent évoquée, sans avoir jamais, semble-t-il, obtenu l'unanimité des avis. Pour certains, la glycémie est plus basse le lendemain du jour de repos, et, pour d'autres, c'est l'inverse. Nous avons pour notre part observé ces deux types de réaction ; un examen systématique des courbes présentées par nos malades nous permet de penser que le jour de repos se traduit sur la courbe glycémique en amplifiant la tendance habituelle de l'organisme. C'est ainsi que, chez les malades à tendance hypoglycémiant marquée, le len-

demain du jour de repos était caractérisé par une chute brutale et, bien souvent, ces malades ne faisaient pas de coma.

Inversement, chez les malades à forte tendance hyperglycémiant, le lendemain du jour de repos était caractérisé par une chute glycémique nettement inférieure à la normale.

Nous pouvons nous résumer en disant que le jour de repos se comporte comme le ferait une augmentation de la dose injectée, c'est-à-dire qu'il amplifie la tendance habituelle du sujet. Cette remarque nous explique les opinions souvent divergentes qui ont été discutées à ce sujet.

E. — *Influence des substances absorbées.*

L'absorption d'une quantité minime (un demi verre) d'eau sucrée ou d'eau naturelle amène une diminution parfois spectaculaire de la glycémie et de la température. Ces modifications sont d'autant plus surprenantes qu'elles surviennent couramment chez des malades qui ne présentent pas de chute glycémique importante. A plusieurs reprises cet abaissement glycémique a été l'amorce d'une réaction comateuse impossible à obtenir jusque-là.

Inversement, il nous est arrivé d'observer un réveil immédiat et complet, malgré une glycémie stationnaire, par une absorption minime de liquide. Ce phénomène se déroulait électivement chez des malades présentant spontanément de fortes chutes glycémiques.

F. — *Influence du régime.*

L'utilisation d'un régime dit « diabétique » nous a donné des résultats intéressants. En particulier, un régime pauvre en hydrates de carbone nous a permis, chez des malades qui présentaient des chutes glycémiques inquiétantes, d'obtenir des réactions hyperglycémiantes beaucoup plus prononcées. Par contre, chez les malades insulino-résistants, un régime hyperglucidique, lorsqu'il était bien toléré, favorisait la réapparition de chutes glycémiques parfois notables, à l'occasion desquelles il était possible d'obtenir de nouveaux comas.

Un régime pauvre en hydrates de carbone semble donc stimuler le système hyperglycémiant et inversement ce système semble inhibé par un apport glucidique exagéré.

G. — *Influence des facteurs surajoutés.*

D'une façon générale, toutes les agressions extérieures (traumatismes) ou intérieures (maladies intercurrentes, règles) viennent s'ajouter au traumatisme initial. Dans ce cas, tout se passe encore comme si la dose injectée était augmentée et cette réaction entraîne une augmentation des réactions propres à chaque malade.

Nous insistons tout particulièrement sur l'importance chez la femme, des règles qui perturbent d'une manière considérable les courbes thermiques et glycémiques. Chez les malades qui ont tendance à l'hypoglycémie, cette réaction est augmentée ; inversement, chez les malades insulino-résistantes, l'apparition des règles se traduit par une aggravation de cet état. De plus, nous croyons intéressant de signaler que, sur cinq malades femmes qui ont présenté des accidents post-hypoglycémiques graves (comas irréversibles), cinq étaient, soit en période menstruelle, soit immédiatement avant.

II. — VARIATION DE L'ÉQUILIBRE HYDRO-MINÉRAL

a) LES SIGNES DE DÉSHYDRATATION.

Ils sont toujours très marqués au cours du coma. Toutefois, leur évolution semble varier selon les modifications trouvées au niveau des autres constantes.

La transpiration

Déjà fortement marquée lors de la phase hypoglycémiante, le plus souvent elle s'intensifie à l'approche du coma. Lorsque celui-ci dure assez longtemps, peu à peu elle diminue. Si le coma amène une réascension thermique rapide, elle tend à disparaître. Par contre, lorsque cette réascension ne se manifeste pas, ou lorsqu'elle est peu marquée, la sudation peut rester abondante durant tout le coma.

La salivation

Elle connaît une évolution à peu près parallèle à la sudation : très abondante et fluide pendant la période pré-comateuse, elle ne tarde pas à devenir gluante et visqueuse au début du coma,

arrivant ainsi à gêner les phénomènes respiratoires. Lorsque l'hypoglycémie s'estompe rapidement, la salivation est considérablement diminuée.

La sécrétion lacrymale

Lors du pré-coma, son augmentation se manifeste par la présence des larmes. Plus ou moins abondante, elle continue à évoluer pendant le coma, et tend à suivre les sécrétions sudorales et salivaires, lors des réascensions glycémiques.

Etude du poids

La pesée systématique des malades, immédiatement avant leur injection d'insuline, et immédiatement après leur réveil, nous a permis d'étudier la déshydratation globale survenant pendant toute la durée de la réaction insulinique. Nous avons eu la surprise de trouver des différences de poids dépassant deux kilogs.

Le plus souvent, cette déperdition hydrique se développe parallèlement à des chutes glycémiques importantes. Cependant, une chute brutale et profonde n'entraîne qu'une variation de poids minime. Par contre, une forte chute, entraînant une période pré-comateuse importante, se traduit par une perte hydrique notable.

Enfin, dans les cas d'insulino-résistance, plus le malade supporte avec aisance sa dose d'insuline quotidienne, moins la déperdition hydrique est marquée.

On peut donc dire que la perte de poids est d'autant plus marquée que l'effort pour obtenir un rétablissement des constantes est grand, tout en étant inversement proportionnel à son efficacité.

b) MODIFICATIONS DES ÉLECTROLYTES.

Nous n'avons pas étudié personnellement les variations des ions K, Na et Cl. D'après les différents auteurs, J. Billet, Lafon et B. Billet, Stark et Barrera, la natrémie serait en général peu modifiée pendant la période comateuse. Par contre, le potassium, fortement diminué pendant la première phase, présente une réascension nette.

Lors des comas de longue durée, réalisés par Seggiaro et Machado et Delay, on voit s'installer, dès le début du coma, une réascension progressive du taux de potassium sanguin qui évolue parallèlement au taux glycémique.

III. — MODIFICATION DE LA VITESSE DE SÉDIMENTATION

Tandis que la vitesse de sédimentation, lors du pré-coma, était relativement élevée (de type inflammatoire), sa mesure, en fin de coma, montrait une diminution notable dans les chiffres trouvés.

C'est ainsi que le même malade ayant une vitesse de sédimentation à 17/28 lors du pré-coma, l'avait à 6/15 à la fin du coma.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux rapportés par J. Billet, Lafon et B. Billet dans leur article sur le coma insulinaire. Pour ces auteurs, la vitesse de sédimentation du type inflammatoire pendant le pré-coma, passe à des valeurs beaucoup plus normales en fin de coma.

IV. — VARIATION DU TAUX D'ÉOSINOPHILES CIRCULANTS

Les résultats obtenus ont une constance suffisante pour qu'il nous soit permis d'en tenir compte.

Dans plus de 85 % des cas envisagés, nous avons observé une diminution assez importante du taux d'éosinophiles circulants pendant le coma. Cette diminution peut atteindre des proportions considérables. Cette réaction s'oppose nettement à celle que nous avons obtenue au cours de la première phase. J. Billet, Lafon et B. Billet signalent que les chutes les plus fortes s'observent chez les malades dits insulino-résistants. Ce phénomène, que nous avons retrouvé à diverses occasions, est particulièrement important en ce qui concerne la signification biologique du coma. Nous y reviendrons lors du chapitre réservé à l'interprétation pathogénique.

C. — Modifications du psychisme pendant cette période.

Nous envisageons cette question sous sa forme négative : c'est-à-dire que nous étudierons ce qui se passe lorsqu'on n'obtient pas de coma. Nous avons déjà vu que deux groupes de malades ne faisaient pas de coma :

Ceux qui se comportent comme des insulino-résistants, chez lesquels l'insuline n'amène pratiquement qu'une réaction hypoglycémique minime, vite neutralisée par des capacités hyperglycémiantes remarquables. Nous pouvons assimiler ces malades à ceux qui reçoivent des doses d'insuline insuffisantes pour déclancher les phénomènes recherchés.

Ne présentent également pas de coma, ceux qui, sous l'effet d'une dose d'insuline même minime, présentent un effondrement thermique et glycémique notable. Rappelons que certains de nos malades ne faisaient aucun coma malgré une température inférieure à 32° et une glycémie aux alentours de 0,20.

Chez les malades présentant une faible hypoglycémie, nous obtenions sur le plan mental soit une indifférence totale à la substance injectée, soit un état confusionnel, caractérisé la plupart du temps par une agitation sthénique particulièrement nette. Parfois, les malades extériorisaient une sensation de bien-être et présentaient les signes extérieurs de l'ébriété (parole embarrassée, logorrhée, familiarité excessive et troubles de l'équilibre...).

Chez ceux qui présentaient un effondrement de leurs constantes, on assistait, soit à un sommeil plus ou moins profond, avec pâleur des téguments, bradycardie et hypotension, soit au contraire à un hyperfonctionnement de la vigilance. Celle-ci se manifestait soit sous la forme de l'hyperidéation simple, sans surcharge anxieuse, soit au contraire sous la forme d'une anxiété particulièrement pénible.

Enfin, nous ne ferons que citer la présence des crises épileptiques relativement fréquentes chez les malades insulino-résistants, pouvant provoquer secondairement la disparition des troubles de la conscience.

Troisième Partie : PHASE DE REVEIL

Nous étudierons plus rapidement cette phase, qui représente souvent l'inversion des phénomènes trouvés au cours du coma. Cette période, qui commence quelques instants après l'absorption de liquide sucré, dure pendant un temps variable, selon les individus et les caractéristiques du traitement. Nous insistons sur l'intérêt particulier de son étude qui semble avoir été en grande partie délaissée dans les travaux classiques, la phase hypoglycémiante et le coma ayant seuls suscité l'intérêt des auteurs.

Comme précédemment, nous commencerons par étudier les :

A. — Variations des constantes physiques.

I. — LA TEMPÉRATURE.

Dans les instants suivant l'injection ou l'ingestion de liquide sucré, la température tend à revenir peu à peu à son niveau initial, soit d'une façon directe, soit après un certain nombre d'oscillations. Le retour à la température initiale peut se faire, soit très rapidement (en moins d'une heure) soit beaucoup plus lentement (en trois à cinq heures). Il est exceptionnel que les sujets ayant reçu la quantité suffisante de sucre reviennent en plus de cinq heures à leur température de base. Il est fréquent de constater secondairement une ascension thermique discrète, d'autant plus intense et rapide que le retour à la température initiale s'est effectué rapidement. Il est intéressant de comparer le déroulement dans le temps de cette réascension avec celui de la période hypothermisante. Plusieurs types de courbes sont à envisager selon la vitesse et l'amplitude des phénomènes :

— Chute hypothermique rapide suivie d'une réascension thermique rapide ; l'ensemble réalisant une courbe en V.

— Chute hypothermique rapide avec réascension lente réalisant des courbes en angle droit.

— Chute hypothermique lente avec montée thermique secondaire lente, l'ensemble réalisant des courbes en forme d'angle obtus.

— Enfin, chute hypothermique lente avec remontée rapide réalisant une courbe en angle droit inversé. Ces quatre types principaux représentent naturellement des extrêmes, entre lesquels tous les intermédiaires peuvent être trouvés.

La valeur de l'hyperthermie secondaire est également intéressante à connaître, car elle est souvent caractéristique de certains types de réactions.

Normalement, la température s'élève à quelques dixièmes de degré au-dessus du niveau initial (3 ou 4/10). Parfois ce chiffre est beaucoup plus fort ; le décalage peut alors atteindre 1 degré, et même 1° 5, en particulier chez des malades qui, « descendant » peu lors de leur phase hypothermisante, présentent au contraire des réactions hyperthermisantes violentes. Chez les malades insulino-résistants, ce type de réaction se rencontre fréquemment.

Cette poussée hyperthermique secondaire exagérée se voit également chez les malades présentant un effondrement thermique et glycémique lors de leur traitement, empêchant l'apparition de coma. Chez ceux-ci, tout se passe comme s'ils faisaient après le resucrage, les réactions hyperglycémiantes habituelles au cours du traitement.

Ces courbes à réaction hyperglycémique secondaire importante présentent souvent un caractère péjoratif quant au pronostic du coma : chez les malades ayant présenté des comas irréversibles, nous avons la plupart du temps rencontré ce genre de réaction.

Claude et Rubinovitch signalent la fréquence de ces courbes chez les catatoniques. Pour notre part, il nous semble qu'elles sont l'apanage des modes de réaction « paradoxaux », dans lesquels on peut ranger une grande partie des catatoniques. Nous reviendrons plus loin sur cette question.

A côté de ces courbes à clocher thermique secondaire important, il nous faut signaler une forme relativement rare, caractérisée par une chute thermique et glycémique immédiatement après le réveil. Ces réactions ne s'opposent d'ailleurs pas à un réveil normal ; bien au contraire, elles caractérisent souvent des réveils exceptionnellement rapides. Cette chute thermique

secondaire peut atteindre des valeurs dépassant un degré. Elles se manifestent électivement chez les malades qui ne présentent pas de chute notable pendant leur première période, et pendant leur coma.

Ces réactions s'observent aussi bien lorsqu'il s'agit d'un resucrage per os que lors du resucrage intra-veineux. Toutefois, cette dernière voie d'introduction nous semble présenter le maximum de courbes de ce type.

Chez les malades ne présentant pas de coma, en particulier chez les malades insulino-résistants, nous avons vu parfois l'absorption de sucre déclencher une chute brutale des constantes avec développement d'un coma profond, dans le quart d'heure suivant. Ce phénomène, cité par de nombreux auteurs, représente 3 % environ des cas « insulino-résistants ». Il faut ajouter que, dans cette éventualité, l'introduction d'une nouvelle quantité de sucre détermine l'arrêt des réactions comateuses, comme elle le fait au cours des comas ordinaires.

II. — ETUDE DE LA TENSION ARTÉRIELLE.

Généralement la tension artérielle, discrètement élevée pendant le coma, présentait lors du resucrage une chute rapide de 1 à 3 centimètres de mercure pour la maxima. Nous avons trouvé peu de changement pour la minima.

A l'opposé, si la tension avait présenté en fin de coma une chute progressive mais nette, on pouvait avoir une élévation des niveaux tensionnels. De toute façon, sauf dans des cas bien exceptionnels, ces variations sont en général peu importantes.

III. — LA RESPIRATION.

Lors du réveil, la respiration, d'ample, profonde et stertoreuse, devient rapide et beaucoup plus superficielle. Ce type respiratoire peut d'ailleurs persister plusieurs heures après le coma. Il est exceptionnel d'obtenir, lors des réveils normaux, des signes temporaires d'œdème pulmonaire consécutif, entre autres causes, lors du resucrage intraveineux, à l'augmentation de la masse sanguine. Par contre, dans les mauvais réveils, et à plus forte raison en l'absence de réveil, les phénomènes d'œdème pulmonaire sont assez fréquents.

Dans un cas seulement, nous avons assisté, lors du resucrage intra-veineux, à un grand œdème aigu du poumon.

IV. — ETUDE DU POULS.

La période du resucrage cause des perturbations nombreuses dans le domaine du rythme cardiaque. On constate fréquemment dans cette période une accélération, qui s'oppose à la bradycardie du coma franchement installé, mais il ne faut pas croire qu'il s'agit d'un phénomène absolu et permanent. Comme la période de transition entre la veille et le coma, la période de réveil se caractérise par une instabilité du rythme cardiaque, qui passe successivement par des alternatives de tachycardie et de bradycardie. Lorsque le coma se déroule avec un rythme cardiaque accéléré, le réveil provoque généralement une diminution nette, et le plus souvent durable, des pulsations.

V. — ETUDE DU RÉFLEXE OCULO-CARDIAQUE.

La compression des globes oculaires, durant la phase de réveil, se traduit souvent par un ralentissement important du pouls. Ce phénomène a été retrouvé dans de nombreux cas, et nous avons été frappés par l'antagonisme existant entre les réactions du début et du réveil. Même lorsque le réveil se produit avec accélération du rythme cardiaque, la compression des globes oculaires en entraîne le ralentissement. Ce phénomène s'oppose, comme nous venons de le dire, à ce qui a été constaté lors de la poussée tachycardique du début, au cours de laquelle le réflexe oculo-cardiaque était fortement inversé.

Nous nous sommes particulièrement attachés à l'étude des réflexes oculo-cardiaque au cours des réveils spontanés. C'est ainsi que nous croyons pouvoir individualiser deux types de réaction :

— Réveil spontané avec chute des constantes importante. Dans ce cas, le réflexe oculo-cardiaque présente un ralentissement notable (Mlle Co...).

— Réveil spontané avec réascension des constantes à une valeur sub-normale. Dans ce cas, le réflexe oculo-cardiaque était généralement inversé, la compression des globes oculaires donnant alors une accélération du pouls (Mlle Va... et Mlle Ro...).

Rappelons que la recherche des réflexes oculo-cardiaques, relativement facile pendant le coma, est souvent rendue très difficile par l'agitation et les mouvements survenant au réveil. Cette épreuve n'a donc un réel intérêt que si elle est faite dans de bonnes conditions, dans le cas où le réveil n'est pas agité, ou si l'on peut pratiquer un enregistrement électro-cardiographique.

VI. — VARIATIONS DE L'INDICE OSCILLOMÉTRIQUE.

Lors du réveil, l'indice oscillométrique, fortement augmenté pendant le coma, diminue ; cependant, lorsque le réveil est parfaitement calme, l'indice est plus élevé qu'avant tout traitement ou pendant la phase hypoglycémiant.

B. — Modifications de l'équilibre humoral.

1° LA GLYCÉMIE

Dans la majorité des cas, le réveil se déroule en même temps qu'une ascension glycémique progressive. Elle se caractérise par des courbes, soit directement ascendantes, soit sujettes à des oscillations.

De même que pour les variations thermiques, on peut classer les oscillations glycémiques selon quatre types généraux de courbes :

— Hypoglycémie rapide suivie d'ascension rapide (courbe en V). Ce type de courbe se rencontre électivement chez les malades en début de traitement, ayant peu tendance à « remonter » pendant le coma.

— Chute glycémique rapide avec réascension lente, réalisant la courbe en angle droit. Ce type se rencontre également de préférence en début de cure. Cependant, il peut également se voir à une période avancée du traitement, chez les malades présentant volontiers de grands effondrements glycémiques, sans tendance à la stabilisation. Les malades de ce type ne retrouvent leur niveau glycémique initial que plusieurs heures après le resucrage (Cf. Mlle Co...).

Notons que cette hypoglycémie persistante n'entrave pas la disparition du coma. On peut donc penser que, si l'ingestion de sucre est incapable de « remonter » la glycémie, elle est très souvent suffisante pour supprimer les troubles de la conscience. Claude et Rubinovitch citent plusieurs cas semblables dans leur étude de la cure de Sakel.

— Chute hypoglycémique lente avec réaction hyperglycémiant lente. Assez rare, ce type de courbe est observé en général à une période avancée du traitement. Elle semble caractériser électivement les réactions des malades insulino-résistants.

— Beaucoup plus souvent, nous rencontrons des chutes hypoglycémiques lentes et à réascension rapide. Ce type de courbe se voit très fréquemment en fin de traitement dans la plupart des cas d'insulino-résistance. Il se caractérise par de mauvais comas souvent remplacés par un état confusionnel avec agitation ; et, lors du réveil, le retour à un état de conscience normal s'effectue lentement. Le malade est en général inquiet, agité, et les vomissements sont la règle.

Sur 6 cas de coma post-hypoglycémique, que nous avons observés, trois présentèrent, peu de temps avant l'accident, des courbes de ce type (Mme Bo...), (Mme D...) et (M. D...).

Comme pour la température, il nous est arrivé de constater, lors du resucrage, des courbes « paradoxales ». Nous désignons par cette appellation l'apparition d'une hypoglycémie brutale, pouvant atteindre 0.10 à 0.20.

Claude et Rubinovitch ont signalé l'existence de telles courbes, en particulier chez les catatoniques. Le réveil ne semble pas être défavorablement influencé par ces réactions.

Selon les malades et selon les phases du traitement, la vitesse de réascension glycémique peut varier. Nous avons vu qu'en début de cure, la courbe de réascension glycémique n'était pas loin de la verticale, ce qui indique une augmentation brutale du glucose sanguin lors du resucrage. Inversement, à un stade plus avancé du traitement, tout se passe comme si le glucose injecté était immédiatement récupéré par les viscères en état d'hypoglycémie, ce qui se traduit par une ascension beaucoup plus lente.

Lorsque la réaction hyperglycémiant ne s'est pas faite, ou

s'est faite insuffisamment, pendant le traitement insulinique, il n'est pas rare de constater, comme pour la température, une activation du système hyperglycémiant longtemps après que l'organisme ait retrouvé son niveau glycémique initial. Ce phénomène détermine l'apparition de clochers hyperglycémiques, dans l'après-midi ou dans la nuit suivant le traitement. Il peut s'accompagner de petits troubles de la conscience du type confusion.

Claude et Rubinovitch décrivent le cas d'un malade (M. Pour...) qui, avec une hyperglycémie à 2°gr. 80, a présenté une reprise des phénomènes comateux, avec sudation importante et forte mydriase. Cette réaction était accompagnée de glycosurie et d'hyperthermie.

2° VARIATION DE L'ÉQUILIBRE HYDRO-MINÉRAL

A. — *La déshydratation.*

La perte d'eau, déjà ralentie en fin de coma, est généralement entièrement stoppée par l'injection de liquide sucré. Certains malades peuvent continuer à présenter une sudation et une salivation importantes après absorption de sucre, en particulier au cours des réveils longs et pénibles, et parfois durant plusieurs heures. Il ne nous a pas été possible de faire une analyse précise de ces variations sur le plan quantitatif. En effet, la pesée des malades n'étant possible qu'après un réveil complet, nous ne pouvions dans les valeurs trouvées, faire la part de déperdition hydrique due aux deux premières phases de celle apparue pendant le réveil. Seule l'appréciation visuelle et tactile nous a permis une évaluation approximative de la déshydratation. D'une façon générale, il nous a semblé que toute les sécrétions, sudorale, lacrymale et salivaire, étaient fortement diminuées.

B. — *Modification des électrolytes.*

Nous n'avons pas pu étudier personnellement cette question. Par ailleurs il n'est pas parvenu à notre connaissance de travaux s'y rapportant.

3° VARIATION DU NOMBRE D'ÉOSINOPHILES CIRCULANTS

Les résultats que nous avons obtenus sont moins précis que ceux trouvés pendant le coma. Cette période semble cependant être caractérisée par une éosinophilie discrète, s'opposant à l'éosinopénie du coma. Elle s'étend sur plusieurs heures avec en général, un maximum au bout de deux ou trois heures.

C. — Modifications du psychisme.

Le resucrage détermine, en l'espace de 3 à 15 minutes, le passage de l'état de coma à l'état de réveil complet. Ce temps est généralement raccourci par le resucrage intraveineux ; il est au contraire augmenté avec l'emploi de la sonde gastrique.

Tous les malades ne réalisent pas un réveil rapide et complet. Sur le plan de la vigilance, on observe des états confusionnels plus ou moins importants, pouvant durer plusieurs heures ; ces réveils pénibles s'observent de préférence chez les malades ayant eu un mauvais coma (agitation, crises convulsives, etc...). Certains peuvent rester somnolents longtemps après l'absorption du sucre ; un examen clinique montre qu'il ne s'agit pas à proprement parler de coma, mais de sommeil. Ce type de réaction se rencontre électivement chez les malades dont glycémie et température restent basses après le réveil. Cette somnolence diminue en général progressivement, et le réveil s'effectue sans histoire après un temps plus ou moins long.

Tonalité affective lors du réveil.

Tous les états thymiques peuvent se rencontrer lors du réveil. Cependant, l'euphorie sans agitation nous semble être la plus fréquemment rencontrée. Certains malades, à qui nous avons demandé ce qu'ils ressentaient à ce moment, nous ont répondu qu'ils se trouvaient dans un état analogue à celui dans lequel ils étaient après un travail musculaire violent. Beaucoup se déclaraient « heureux, satisfaits et détendus ».

Plus rarement, nous avons eu affaire à une euphorie du type maniaque avec excitation psychomotrice et comportement perturbateur, optimisme, familiarité, exubérance. Plusieurs fois

nous avons observé de véritables « ivresses insuliniques ». Une de nos malades, en particulier, catatonique très avancée, manifestait, lors de son réveil un changement profond de sa personnalité, nous interpellant, s'offrant à chanter, au milieu de grands gestes et d'attitudes déclamatoires. Ce type de réaction s'observe électivement chez les malades à réveil rapide et à réascension glycémique importante.

A l'opposé, chez les malades faisant mal leur coma, malgré de fortes doses d'insuline, les réveils sont généralement pénibles, tumultueux, parfois très agités, avec une note sthénique marquée. C'est ce qui nous fait dire parfois : « les mauvais comas font les mauvais réveils » souvent ils vomissent. Ceci pose un problème délicat à résoudre : nous sommes pris entre le désir d'obtenir un réveil rapide et complet en resucrant suffisamment le malade, et la crainte de voir apparaître des vomissements pour des quantités de sucre absorbées parfois minimes.

Ces malades ont fréquemment, dans les heures qui suivent, des poussées thermiques et glycémiques brutales ; c'est chez eux que l'on déplore le plus souvent le coma irréversible (4 cas sur 6 de nos accidents d'insulinothérapie présentaient cette particularité).

Claude et Rubinovitch ont décrit un phénomène de constatation courante : des malades, ne présentant pas de coma malgré de fortes doses d'insuline, entrent peu à peu après ingestion de liquide sucré dans un coma profond. Une injection ultérieure de sucre peut dissiper ces comas comme à l'ordinaire. Une fois seulement, un de nos malades ayant présenté ces phénomènes ne s'est pas réveillé normalement, et a fait un coma « post-hypoglycémique » de plus de 24 heures.

Variations du réveil selon les doses utilisées pour le resucrage.

Les susceptibilités individuelles sont très variables ; en particulier, les doses nécessaires pour obtenir le réveil ne dépendent pas de la quantité d'insuline. Pour un même nombre d'unités, tel malade exige 20 cc. de sérum glucosé hypertonique pour se réveiller ; tel autre, 50 cc.

Il existe aussi, chez le même malade, des variations selon les périodes du traitement. Pour deux doses d'insuline identiques, l'une injectée en début de traitement et l'autre à la fin, nous

avons été obligés, dans certains cas, de donner des quantités de sucre allant du simple au double (la plus forte étant le plus souvent donnée en fin de traitement).

Il existe une quantité de sucre optima selon les malades, et, pour un même malade, selon les phases du traitement. L'expérience montre qu'il vaut beaucoup mieux déterminer, autant que possible, la valeur de la dose minima utile. En effet, si la dose est insuffisante, le réveil n'a pas lieu ou il est incomplet ; et si la dose est trop forte, l'organisme, accoutumé à de grandes quantités de sucre pour se réveiller, devient de ce fait peu à peu insensible au glucose. Il lui faudra des doses de plus en plus fortes et il finira par ne plus se réveiller malgré un resucrage important. Ce phénomène serait susceptible d'entraîner l'apparition de comas « post-hypoglycémiques ».

Après le réveil, et à ce moment seulement, on pourra tenir compte des quantités d'insuline injectées pour déterminer la quantité de sucre à donner ultérieurement aux malades, pour éviter le retour des accidents « d'hypoglycémie ». Le calcul de cette dose « d'équivalence » est extrêmement variable selon les services. Dans les uns on donne une cuillère à soupe de la solution sucrée pour 5 unités d'insuline injectée, dans d'autres, la même dose de sucre pour 10 unités. Comme on le voit, les règles d'équivalence ne sont observées que d'une manière extrêmement large.

Personnellement, nous préférons déterminer la quantité nécessaire selon le besoin subjectif du malade. Lorsqu'il est très assoiffé, même s'il a eu de petites doses d'insuline, nous lui donnerons facilement des quantités de boisson sucrée dépassant largement les doses équivalentes. Inversement, chez les malades rapidement écœurés, nous ne leur en donnerons qu'une quantité minime.

Il nous semble indispensable de séparer la « dose réveil » de la « dose d'équivalence ». La première, dose minima nécessaire pour obtenir le réveil, ne doit pas être dépassée. La seconde peut au contraire être largement distribuée tout en tenant compte d'une équivalence possible entre la quantité d'insuline et la quantité de sucre totale.

Facteur déterminant la quantité nécessaire pour obtenir le réveil.

Nous avons vu que la dose d'insuline était pratiquement sans influence sur la quantité de sucre nécessaire au réveil. De même, l'importance de la chute glycémique n'influe pas sur cette quantité.

Claude et Rubinovitch signalent que la quantité de sucre n'est en rapport qu'avec la profondeur et la durée du coma. Cette assertion nous semble insuffisante. Il serait plus exact de dire qu'elle est en rapport avec la profondeur, la durée et l'efficacité dans le domaine humoral. Nous ferons cependant une réserve quant à la durée : si un coma de longue durée provoque une forte réascension thermique et glycémique, le réveil est parfois assez difficile (cas de Mlle Jo...).

Importance du mode d'introduction du glucose.

La voie intra-veineuse provoque en général un réveil très rapide. La voie gastrique est plus lente à agir.

En ce qui concerne l'injection intra-veineuse, nous dirons qu'une injection rapide est plus efficace qu'une injection lente. C'est ainsi que si un malade a besoin de 40 cc. de sérum glucosé pour obtenir les réactions d'éveil, il vaudra beaucoup mieux injecter d'un seul coup les 40 cc. qu'injecter deux fois de suite séparément 20 cc. Tout se passe comme si l'organisme éprouvant un besoin pressant d'une substance, en l'occurrence le glucose, l'introduction d'une quantité minime de cette substance diminuait fortement cet état de besoin. Une nouvelle introduction sera dès lors moins active que la première, et ainsi de suite. On comprend l'intérêt d'une injection d'emblée totale de la « dose réveil ».

Mais cette dose réveil étant déterminée d'une manière empirique, on peut avoir besoin de pratiquer une seconde injection, si la première s'avère insuffisante.

ETUDE DU COMA POST-HYPOGLYCEMIQUE

Dans certains cas, heureusement rares, le sujet ne peut être réveillé par l'introduction de glucose. Après un temps de latence

suffisant (plus de 3/4 d'heure) et une quantité de sucre assez importante, dépassant 100 cc. de la solution intraveineuse, on se trouve en présence d'un accident du réveil que l'on appelle classiquement le coma post-hypoglycémique. Ce terme, communément utilisé, traduit la fréquence des glycémies sub-normales, normales ou même élevées, que l'on a l'habitude de trouver dans ces cas.

Nous en avons observé six cas sur les 2.300 comas étudiés. Sur les 6, nous n'avons eu qu'un seul accident mortel ; le décès est survenu après 84 jours de coma (Mlle Jo...). Ce chiffre, qui représente 0,26 % d'accidents post-hypoglycémiques, se rapproche des chiffres habituellement obtenus par les différents auteurs. Ces derniers, évaluant le rapport : accidents sur nombre de cures, ont des résultats variant de 2,1 % (Lester) à 30,1 % (Schou). Pour notre part, pour ce même rapport, nous arrivons à une valeur de 12,5 %. Le chiffre de 0,26 % que nous avons donné plus haut représente le nombre d'accidents par rapport au nombre de comas ; il nous paraît plus intéressant à considérer.

L'accident est caractérisé le plus souvent par une élévation progressive de la température, qui peut atteindre 39° et même 40°, et s'accompagne d'une augmentation parallèle de la glycémie. Certains auteurs signalent, lors de comas post-hypoglycémiques, des hyperglycémies à 4 et même 5 gr. par litre (François Cloutier). Pour notre part, nous avons obtenu quatre fois une augmentation nette, allant de 0,90 à 1 gr. 40. Deux fois il y avait persistance des courbes basses (0,35 et 0,40). Nous avons retrouvé chez ces malades de la glycosurie dans deux cas (plus de 15 gr. par litre chez Mme D...). Wespi a signalé la présence de corps cétoniques dans les urines, en plus de la glycosurie, qui est de constatation banale (Claude et Rubinovitch, Cloutier).

Il s'agit en général de comas agités, hyperthermiques, parfois entrecoupés de crises comitiales, dont la durée est extrêmement variable. Le pouls est rapide et la fréquence respiratoire peut augmenter.

Il n'est pas rare d'observer chez ces malades des signes d'hypertension intra-cranienne, avec œdème papillaire, pouvant être associée à des signes méningés (raideur anormale de la nuque et des membres). Certains auteurs ont constaté une hypo-

tension intra-cranienne (Fred Frisch). Les troubles pulmonaires sont assez fréquents ; l'œdème pulmonaire s'observe, soit à bas bruit, réalisant une simple gêne respiratoire, soit au contraire à maxima, réalisant la grande inondation alvéolaire, avec une dyspnée intense et la classique expectoration rose saumonée. Un de nos malades a présenté ces phénomènes avec une intensité toute particulière, associés d'ailleurs à une poussée hypertensive à 24.

L'équilibre hydrominéral est généralement perturbé. Les signes de déshydratation sont multiples :

— sécheresse de la peau et de la langue.

— Hypotonie des globes oculaires.

L'examen sanguin montre une azotémie pouvant aller de 0 gr. 50 à 1 gr. 50. Certains auteurs (Massignon) ont obtenu des azotémies de plus de 2 gr.

Le point cryoscopique peut être diminué, de — 0,56 à — 0,68 (Mlle Jo...).

Nous n'avons pu pratiquer de kaliémie, mais les auteurs qui l'ont étudiée (Stark et Barrera, Georgi et Telatin) estiment que la kaliémie, nettement diminuée dans les comas ordinaires, s'élève lors du coma post-hypoglycémique.

Ce tableau, qui est habituellement celui du coma post-hypoglycémique, n'a rien d'absolu. Le syndrome biologique peut en particulier revenir complètement à la normale, sans qu'il y ait d'amélioration parallèle du tableau clinique. Dans le cas dont nous avons parlé plus haut (Mlle Jo...), durant les 84 jours de coma, nous avons pu constater dans un premier temps une augmentation légère des constantes thermiques, glycémiques et azotémiques, puis, dans un deuxième temps, l'équilibre humoral a été approximativement rétabli, sans qu'il y ait d'amélioration sur le plan de la vigilance. Cependant, sur ce fonds d'équilibre humoral, apparaissaient, d'une manière sporadique, des bouffées d'activation végétative qui se traduisaient par une hyperthermie, une hyperglycémie et une hyperazotémie, généralement de courte durée. Nous avons chaque fois enrayé ces épisodes par une hibernation artificielle selon la technique préconisée par Laborit. Nous reprendrons au chapitre « thérapeutique » cette question.

CAUSES FAVORISANTES DES COMAS POST-HYPOGLYCÉMIQUES

a) *Influence des règles.*

Elle nous a paru nettement déterminante. En effet, sur les cinq femmes ayant présenté cette complication, les cinq se trouvaient immédiatement avant ou pendant leur période menstruelle. Cette concordance vient s'ajouter à la perturbation des courbes rencontrée chez toutes nos malades pendant cette période. Cette régularité nous interdit de croire à une simple coïncidence. C'est ainsi que nous en sommes arrivés par mesure de prudence à supprimer le traitement insulinique pendant le temps des règles. Des constatations identiques sont rapportées par de nombreux auteurs, en particulier Aschenbrenner qui rapporte 6 observations de comas mortels chez des femmes en période menstruelle...

b) *Influence des doses employées.*

Sur 6 cas, nous n'avions augmenté les doses qu'une seule fois. Par conséquent, cinq fois de suite, cet accident nous est arrivé pour des doses absolument courantes, voire même inférieures à la normale (de 80 à 110 unités). On ne peut donc absolument pas faire état d'un excès d'insuline pour expliquer cette complication. Par ailleurs, les auteurs américains, qui augmentent comme nous l'avons déjà vu les doses jusqu'à 2.000 et 3.000 unités, n'ont pas plus d'accidents que nous.

Lorsque, pour des raisons théoriques, nous avons continué, même après l'obtention de comas, à augmenter quotidiennement de 10 ou 20 unités les doses d'insuline injectée, nous n'avons jamais observé d'accident post-hypoglycémique. Bien au contraire, nous obtenions des comas plus calmes, plus profonds et en général des réveils plus rapides.

Le plus souvent, les accidents sont survenus avec des doses en palier depuis plusieurs jours déjà, et chez des malades qui présentaient des réveils tumultueux et longs.

c) *Influence des voies d'injection.*

Nous n'avons pas d'idée personnelle sur la question ; certains auteurs (Reznikof et Scott) pensent que la voie intra-veineuse diminue la fréquence de cette complication. Les avis

sont d'ailleurs partagés sur ce point puisque Cloutier (Obser. 1) publie un cas de coma post-hypoglycémique dans lequel la voie d'injection avait été intraveineuse.

d) Influence de la phase du traitement.

Les avis sont aussi très divers. Pour Cloutier, ces accidents apparaissent au début de la cure. Pour notre part, les 6 cas que nous avons observés se sont déroulés à un stade avancé du traitement (après le 35^e coma).

Peut-être doit-on émettre l'hypothèse de deux périodes dangereuses, la première étant celle des premiers comas (surtout lorsque l'augmentation est rapide), la seconde étant au contraire l'apanage des cures avancées, le plus souvent en période d'insulinorésistance, se manifestant par des comas agités, peu profonds, et par des réveils tumultueux.

e) Influence de la profondeur du coma.

Nous ne pensons pas qu'un coma profond soit significatif d'un mauvais réveil, au contraire, nous avons vu toute l'importance de la valeur de la réascension glycémique pour obtenir un réveil rapide ou lent. Cette notion est à nos yeux beaucoup plus importante que la profondeur du coma.

Nous avons observé avec une fréquence toute particulière les accidents du réveil chez les malades présentant des comas agités et « remontant » fortement leur glycémie.

f) Durée de l'hypoglycémie.

Cloutier pense qu'un coma de longue durée est plus dangereux qu'un coma court. Pour notre part, nous pensons que la durée du coma est d'une importance relative dans le déclenchement des phénomènes post-hypoglycémiques. Le premier fait que nous apportons en faveur de cette idée est la faible durée des comas chez les 6 malades qui ont présenté des accidents du réveil (le plus souvent ils ne dépassaient pas 3/4 d'heure).

Par ailleurs, chez certains de nos malades, un réveil précoce (après moins d'une demi-heure) fut souvent suivi d'un réveil anormalement lent et pénible. Inversement, si nous laissons s'installer un coma profond, le réveil était beaucoup plus rapide et facile. Enfin, il nous est arrivé de couper des comas dès leur

installation. Dans ce cas, le réveil était en général immédiat et sans histoire. Peut-être existe-t-il, pour le déclenchement du coma post-hypoglycémique, une période élective, variable pour chaque malade et correspondant le plus souvent à la phase de coma agité et à réascension glycémique anormale.

g) Influence des substances adjuvantes.

Nous n'avons pas remarqué nous-mêmes de coma post-hypoglycémique consécutif à l'introduction des substances adjuvantes ; certains auteurs (White et Kalichman) ont cité des accidents post-hypoglycémiques chez des malades auxquels ils avaient injecté de l'amytal sodique intraveineux.

h) Influence des maladies intercurrentes.

Les maladies intercurrentes (grippe, bronchite, angine, furoncles) ont une influence nette sur le déroulement d'accidents véritables que nous avons vu survenir chez deux de nos malades (M. X... et Mme Ru...), nous avons fréquemment constaté des modifications notables des courbes chez tous les malades qui présentaient une atteinte même légère. Il nous a semblé que la maladie intercurrente venait accentuer la tendance habituelle du malade. En conséquence, comme pour les règles, nous avons pris l'habitude d'interrompre le traitement insulinique pendant toutes les affections, même bénignes, qui pouvaient survenir.

DONNEES ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIQUES

Sur le plan encéphalographique, nous n'avons pas fait de travail personnel. Nous nous contenterons de rapporter différents travaux faits à Lyon soit tirés de la thèse de Malpertuy, soit de publications récentes.

Pendant la période hypoglycémisante et le pré-coma, apparaissent des rythmes lents du type thêta ou delta, de grande amplitude et de faible fréquence (4 à 6 cycles-seconde pour le rythme thêta ; 2 à 4 pour le rythme delta). Cette période correspond sur le plan clinique au sommeil plus ou moins profond.

Durant le coma léger, le rythme delta semble être le plus fréquemment rencontré. Cependant que dans les comas plus profonds, on observe une accélération amenant le plus souvent un passage du rythme delta au rythme thêta.

Enfin, dans les comas insuliniques profonds, se rencontrent électivement un rythme rapide désynchronisé rappelant le rythme alpha ou bêta (de 8 à 16 cycles-seconde).

Ce fait nouveau est à rapprocher de ceux signalés par J. Courjon et Hélène Bonnet dans le livre de Mansuy et Lecuire sur « les traumatismes cranio-cérébraux fermés et récents ». Ces auteurs rapportent la présence de rythmes rapides (12 à 16 cycles-seconde) et micro-voltés correspondant cinq fois sur six à des évolutions mortelles. Il s'agissait le plus souvent de comas particulièrement profonds accompagnés de gros signes cérébraux (température, troubles respiratoires...). Ces auteurs signalent également « l'absence » de toute réaction d'éveil à l'occasion de stimuli quelconque, y compris les stimuli noci-ceptifs.

Dans un cas que nous avons observé personnellement, nous avons vu (Mlle Jo...) apparaître au cours de ce coma particulièrement profond, d'évolution fatale, une réponse aux stimuli noci-ceptifs qui n'apparaissait qu'après un laps de temps suffisant (30 secondes) après un pincement ou une piqûre.

Nous ne poursuivrons pas davantage l'étude électro-encéphalographique des comas. Nous voudrions seulement faire ressortir ici le fait que au cours de comas suffisamment profonds et durables, apparaissent des tracés plats, rapides et désynchronisés rappelant les signes « électriques » du réveil, à tel point que dans la thèse de Malpertuy, les auteurs n'ont pas hésité à écrire que le réveil clinique semblait être précédé sur l'électro-encéphalographie d'un essai de « réveil biologique ».

Ces données électro-encéphalographiques viennent compléter utilement l'étude clinique et biologique des comas.

HYPOTHESES PATHOGENIQUES

Nous diviserons ce chapitre en trois parties : l'une sera réservée à l'exposé des hypothèses classiques ; l'autre contiendra un rappel des principales idées concernant la dynamique cérébrale. Enfin, la dernière partie présentera nos essais d'interprétation pathogénique et les conclusions qui en découlent.

I. — INTERPRÉTATIONS CLASSIQUES

Cette question ayant toujours été considérée avec beaucoup d'intérêt nous ne devons pas être étonnés si les tentatives pour expliquer le mécanisme des comas ont été fort nombreuses. Pour la commodité de l'exposé nous les avons groupé en trois chefs principaux :

- Hypothèses bio-chimiques ;
- Hypothèses anatomo-pathologiques ;
- Hypothèses réflexologiques.

A. — Hypothèses bio-chimiques.

Nous citerons en premier la théorie formulée par Claude et Rubinovitch selon laquelle le coma insulinique serait dû à une action toxique de la substance injectée sur la cellule nerveuse.

Cette manière de voir aurait eu pour certains auteurs l'intérêt d'expliquer les manifestations convulsives fréquemment observées au cours de la cure de Sakel.

Elle ne saurait cependant pas expliquer les réactions extrêmement variables selon les individus et surtout, chez un même individu selon les phases du traitement, qui constituent les réactions dites « paradoxales ». En particulier on ne comprendrait pas pourquoi des doses faibles sont seules capables chez certains malades de déterminer des réactions comateuses alors que des doses beaucoup plus fortes sont dépourvues de toute « toxicité ».

D'autres auteurs ont pensé qu'il ne fallait pas invoquer une action directe sur la cellule nerveuse, mais plutôt un phénomène de « choc » consécutif à l'action de l'insuline sur le métabolisme des glucides. Les uns accusent l'appauvrissement en sucre de la masse sanguine qui provoquerait une difficulté insurmontable pour l'alimentation et le fonctionnement normal des cellules nerveuses. Cet état carentiel s'objectiverait par une obnubilation croissante qui, très rapidement, aboutirait au coma. Cette hypothèse qui a pendant fort longtemps prévalu, rend parfaitement compte des phénomènes observés dans le déroulement des courbes classiques. On comprend aisément qu'une chute progressive de la glycémie entraîne des modifications parallèles de fonctions psychiques. Mais comment expliquer chez certains malades des effondrements glycémiques sans modifications notables du psychisme alors que, après seulement quelques séances ils présentent des comas profonds pour des diminutions beaucoup moindres de leur taux de glycémie ?

Comment également concevoir la possibilité de cas semblables à celui découvert par Delay, que nous avons retrouvé plusieurs fois chez une même malade (Mlle Ro...), où il nous a été permis de constater une glycémie nettement inférieure pendant un réveil spontané que pendant le coma qui l'avait précédé ? Il semble que l'on ne puisse absolument pas accepter l'idée d'un coma par hypoglycémie trop marquée. Il resterait en effet à justifier le réveil avec une chute encore plus marquée, ce qui infirmerait fortement l'explication proposée.

D'autres pensent qu'il faudrait attribuer le coma à la perturbation de la cellule nerveuse par les produits de déchet du métabolisme des glucides, en particulier par l'acide lac-

tique et pyruvique. Demole et Bersot, en 1937, ont été les défenseurs de cette théorie. Ils s'appuyaient surtout sur la présence de corps cétoniques dans les urines et dans le sang circulant et, sur l'action heureuse de la vitamine B1 sur le déroulement des phénomènes comateux. Les substances toxiques altereraient le fonctionnement de la cellule nerveuse et provoqueraient l'apparition de manifestations convulsives. Combemale, Warenbourg et Poisy, reprenant cette étude, n'ont retrouvé aucune relation chez les malades comateux, entre la quantité de corps cétoniques dans le sang circulant et les manifestations convulsives. Ils ont même constaté que l'injection de glucose intraveineux provoquait en même temps que le réveil une augmentation notable de ces produits dans le sang, ce qui venait à l'encontre de l'idée défendue par Demole et Bersot.

Enfin, nous pouvons encore placer dans ce paragraphe consacré aux hypothèses bio-chimiques l'action sur l'oxygénation des cellules cérébrales soutenue par de nombreux auteurs. En 1939, une publication de Damashik, Myerson et Stephenson constate une importante diminution dans la consommation, sous l'action de l'insuline, de l'oxygène cérébral, accompagnée d'un pincement notable dans la différence artério-veineuse. Ce phénomène a été constaté en 1938 par Beiglböck et Dussik, ainsi qu'en 1942 par Wortis et Goldfarb ; tous ces auteurs rapportent l'existence, lors des comas, d'une véritable anoxémie cellulaire, qui pourrait être en rapport avec les troubles fonctionnels constatés.

Cette évolution n'a pas été suivie pendant tout le déroulement du coma. Il nous est donc impossible de déterminer avec exactitude si le pincement de l'oxygénation artério-veineuse apparaît pendant la phase hypoglycémiant, et si le coma lui apporte de nouvelles modifications.

B. — Hypothèses anatomo-pathologiques.

Ce second groupe constitue une partie importante des tentatives d'explication du mécanisme pathogénique des comas. Deux types de modifications ont été décrits :

a) modification passagère des tissus, sans signe d'altération profonde ;

b) modification importante et définitive.

Il faut insister sur un fait : presque tous les examens histologiques ont été pratiqués sur des sujets morts au cours de leur coma ; ceci diminue de manière notable l'intérêt de ces constatations anatomiques ; il est en effet difficile d'extrapoler de l'examen systématique du sujet mort aux modifications survenues dans les cas de survie (habituels dans le coma thérapeutique).

Par contre, l'expérimentation animale a permis le prélèvement *in vivo* des tissus.

En 1936, H. Schmidt trouve une augmentation de la névroglie corticale avec une prolongation des arborisations dendritiques et lyse progressive des corps de Nissl ; le corps cellulaire lui-même n'a jamais présenté d'altération notable et jamais il ne fut constaté d'atteinte neuro-cellulaire irréversible.

Au niveau des ganglions de la base et des cornes médullaires il a pu voir une suractivation névrogliques discrète. Dans le cervelet, les cellules de purkinje légèrement tuméfiées n'ont jamais présenté d'altération profonde.

Au niveau des vaisseaux, Schmidt ne signale aucun signe d'hémorragie ni d'œdème périvasculaire ; il constate simplement une hyperémie discrète.

Nicolajev, au congrès de Berne de 1937, signale la précession dans le temps des modifications névrogliques par rapport à celles de la cellule nerveuse.

Accornero, en 1938, expose une opinion légèrement divergente. Chez un chien soumis à des chocs insuliniques sévères et nombreux (30 comas), il a observé, au milieu de réactions diffuses, des plages de destruction importantes et irréversibles. Il rapporte également des proliférations d'origine vasculaire.

Des modifications ont été signalées au niveau d'autres organes : les territoires pancréatiques, hypophysaire ou surrénal (Schmidt), cardio-pulmonaire (Muller, Sakel, Dussik) sont également intéressés par le coma.

Enfin, une place particulière doit être réservée aux phénomènes d'œdème cérébral qui jouent actuellement, pour de nombreux auteurs, un rôle prépondérant dans la genèse des comas.

CRITIQUE DE LA NOTION D'ŒDÈME CÉRÉBRAL

Les réactions d'œdème cérébral ont été retrouvées chez de nombreux sujets avec une régularité et une ampleur suffisantes pour justifier l'existence de cette conception désormais classique des « comas par œdème cérébral ». De nombreux travaux se sont attachés à expliquer :

- 1) leur mode de formation.
- 2) leur mécanisme d'action.

Parmi les auteurs qui ont décrit l'existence d'œdème cérébral, citons Drabkin, Schereschewskiy, Magilnitski, Bowen et surtout de Morsier et Mozer, qui insistent sur les vaisseaux dilatés, bourrés de globules rouges, et sur les espaces périvasculaires augmentés de volume, remplis de cellules lymphoïdes et de débris pigmentaires. Au niveau de l'écorce cérébrale, ils ont constaté des phénomènes de « neuronophagie avec, par place, des cellules nerveuses ratatinées, à protoplasme diminué, à noyau mal délimité avec un nucléole altéré ou absent ».

G. Tardieu, dans sa thèse, signale l'existence d'œdème cérébral dans la plupart des comas ; ces modifications lui semblent prédominer dans certaines régions : parois latérales du 3^e ventricule, aqueducs de Sylvius et partie haute du plancher du 4^e ventricule. S'appuyant sur la conception de Denis et Marchand, cet auteur considère que l'œdème cérébral ne représente pas une réaction spécifique à certaines substances ou à certains toxiques, mais au contraire, qu'il traduit un mode de réaction aiguë et non spécifique du tissu nerveux ; cette réaction se caractérise par une vasodilatation intense rapidement suivie de l'œdème. Cette vasodilatation pourrait s'expliquer par le phénomène désormais classique décrit par Reilly sous le nom d'« irritation ». Dans le cas du coma, l'agent d'agression entraînerait au niveau du diencéphale une augmentation du calibre et de la perméabilité des vaisseaux, suivie secondairement par une dégénérescence des neurones. Tardieu conclut : « Nous soulevons l'hypothèse que le trouble de la conscience lui-même est la manifestation d'un trouble qui peut n'être que discret de la perméabilité des neurones du cortex et des modifications de leur hydrophilie » (G. Tardieu, page 362). Cette conception a été reprise récemment par J. Billet, Lafon et B. Billet dans

un article paru sur les A.M.P. 1953. Ils insistent sur l'importance de la sécrétion des minéralocorticoïdes lors du coma, sécrétion qui est parfaitement établie. Pour ces auteurs, la quantité notable d'hormones minéralocorticoïdes, bien connues pour leur action prophlogistique et inflammatoire, serait l'une des conditions essentielles à l'apparition des œdèmes cérébraux, eux-mêmes générateurs de coma. On en arrive ainsi à une conception neuro-endocrinienne des comas.

Cette notion d'œdème cérébral représente une acquisition très importante dans l'étude du mécanisme pathogénique des comas. La conception de l'œdème cérébral par « irritation » marque, selon nous, un pas énorme vers la compréhension des phénomènes envisagés. Elle introduit en effet deux notions qui nous ont paru capitales :

Dans un premier temps, nous voyons apparaître l'idée de *réaction* selon laquelle le coma ne serait pas déterminé par l'action néfaste d'un produit, mais au contraire par la réaction d'un organisme à une substance nocive (insuline, toxines, etc...).

Dans un deuxième temps, apparaît l'idée de réaction *individuelle*. Rendant parfaitement compte des énormes variations obtenues dans les réponses de chaque organisme malade, cette dernière notion représente le corollaire de la première. Elle nous paraît plus satisfaisante que l'hypothèse d'un coma par œdème cérébral dû à un excès de minéralocorticoïdes.

La conception de Billet, Lafon et Billet rend parfaitement compte des phénomènes notés lors du déroulement normal du coma insulinaire. En particulier, elle permet d'expliquer l'élévation tensionnelle, la tachycardie, ainsi que les modifications de la formule sanguine que nous avons retrouvées dans l'étude bioclinique de la cure de Sakel.

Par ailleurs, elle place le coma insulinaire dans le cadre des réactions d'adaptation décrites par Selye d'une façon peut-être trop mécanique et envisageant seulement l'aspect hormonal de la question. Plus tard, de nombreux auteurs ont élargi l'idée de réaction d'adaptation, en particulier Laborit remplace les modifications hormonales décrites par Selye dans le cadre des réactions intéressant l'organisme dans sa totalité. On y retrouve la participation du système neurovégétatif comme mécanisme déclenchant l'ensemble du système hormonal. A notre sens, il serait préférable de dire que l'ensemble du système nerveux,

y compris le système de la vie de relation, participe activement à l'apparition des phénomènes d'adaptation.

Un certain nombre d'arguments s'inscrivent contre la théorie de l'œdème cérébral : il existe de façon indiscutable des comas profonds chez lesquels on ne peut mettre en évidence la moindre trace d'œdème cérébral.

De nombreux cas de comas (hypoglycémiques ou autres) avec hypotension intracrânienne et collapsus cérébral ont été publiés. Nous citerons en particulier le cas rapporté par Fred Frisch dans sa thèse. Il s'agit d'un coma insulinaire n'ayant pas été réveillé par les traitements classiques et qui présente à l'examen neurochirurgical : « un cerveau collabé, des ventricules asséchés, en un mot, un tableau d'hypotension intracrânienne ». L'auteur précise plus loin que l'injection de 10 à 30 cc. d'air dans les ventricules, associée parfois à l'eau distillée intraveineuse suffit à faire sortir le malade du coma. Il existe dans la littérature médicale beaucoup d'autres cas de coma sans hypertension intracrânienne, sans œdème cérébral, et qui présentent à l'examen un cerveau collabé et une hypotension du liquide céphalo-rachidien. Delay, avec Mlle Moreau, et plus tard, avec Puech, Verdeaux et Brion ont bien décrit ces phénomènes dans les comas insulaires. En 1949, Puech, Morice, Thuillier et Sizaret présentaient six observations portant non plus sur le coma insulinaire, mais sur sa variété accidentelle : le coma post-hypoglycémique.

L'absence d'œdème cérébral décrite dans un certain nombre de comas rend bien aléatoire l'hypothèse du « coma par œdème cérébral ». Devant cette éventualité du coma avec hypotension intracrânienne, Frisch rappelle qu'il existe dans les phénomènes d'hydratation cérébrale un véritable balancement. Il s'appuie en particulier sur la constatation de Delay et de Mlle Moreau. D'après ces auteurs : « Il n'est pas rare de constater qu'un gros cerveau œdémateux se présente quelques heures plus tard en état de collapsus » et ils poursuivent : « cerveau d'œdème, cerveau en collapsus, on peut dire que ce sont là les deux aspects positifs et négatifs d'un même phénomène... et ce phénomène, lié à une perturbation d'un centre hypothalamique s'observe au cours du coma hypoglycémique ». Frisch conclut que l'hypotension intracrânienne pourrait être due à une décompression trop brutale de l'hypertension intracrânienne par

le sérum hypertonique. Il explique dans ce cas les troubles de la conscience par l'hyperémie veineuse passive. On comprend mal dans la succession des deux formes de coma qu'il n'y ait à aucun moment et en particulier lors de la période de transition de reprise de la conscience. Il semblerait donc plus rationnel de parler de coma *avec* hypotension ou hypertension intracrânienne plutôt que *par* hypotension ou hypertension.

Dans la théorie neuroendocrinienne émise par J. Billet, Lafon et B. Billet, nous retrouvons les inconvénients propres à la théorie du coma par œdème cérébral et en plus l'explication de l'origine hormonale de l'œdème qui nous semble discutable. En effet, si les propriétés inflammatoires des minéralocorticoïdes sont désormais bien établies, nous ne pensons pas que ces hormones doivent être seules retenues pour expliquer la formation de l'œdème cérébral. Il existe des cas de coma avec œdème cérébral survenant lors d'une insuffisance surrénalienne aiguë ; et, dans ce cas, l'hypothèse d'une sécrétion minéralocorticoïde exagérée ne peut certainement pas être alléguée.

Nous préférons, pour notre part, expliquer la formation de l'œdème cérébral fréquemment trouvée au cours des comas par un mécanisme d'« irritation nerveuse » consécutive à l'hyperactivité fonctionnelle des centres neurovégétatifs.

C. — Hypothèses cortico-viscérales.

Si nous possédons une documentation suffisante sur la dynamique cérébrale, dans l'optique corticoviscérale de Pavlov et de son Ecole, nous n'avons malheureusement qu'un seul texte exposant le mécanisme pathogénique des comas. Il s'agit d'une citation par Povorinski dans son article du « Journal de Neurologie et de Psychiatrie Korsakof, janvier 1953 », rappelant un article d'Yvanov Smolenski.

Selon cet auteur, on peut expliquer l'apparition d'un coma toxique par « l'inhibition profonde du cortex cérébral qui aide de son côté, suivant la loi d'induction positive, à l'activation, la libération, la désinhibition des mécanismes végétatifs sous-corticaux » ; il semblerait donc que dans la conception Pavlovienne, le coma et ses signes végétatifs nombreux puissent

s'expliquer par une inhibition corticale profonde favorisant l'hyperfonctionnement végétatif caractéristique de cet état.

Cette dernière hypothèse termine la partie réservée à l'exposé des interprétations classiques, la partie suivante sera un rappel des principales idées concernant la dynamique cérébrale.

II. — RAPPEL DE LA DYNAMIQUE CEREbraLE

L'étude des fonctions de vigilance assurant la liaison entre les phénomènes extérieurs à l'individu et l'organisme considéré dans sa totalité, a suscité depuis fort longtemps l'intérêt des médecins, des psychologues et des physiologistes. Ce n'est cependant que depuis peu de temps que la physiologie a abordé d'une façon plus directe et plus scientifique ce délicat problème.

Sans prétendre faire une étude historique de la question, nous voudrions rappeler brièvement quelques noms : Goll, de 1810 à 1826, s'est livré à une étude fort intéressante du système nerveux sous son double aspect anatomique et physiologique. Cet auteur localisait dans le cerveau l'ensemble des phénomènes « psychiques » dans lesquels il distinguait : « la réception des sensations, les manifestations intellectuelles et les qualités morales... » Ce travail, fort intéressant pour l'époque, fut suivi et complété en 1827 par Flourens ; celui-ci décrivait la perte de tout mouvement spontané, chez la grenouille, après ablation de l'écorce cérébrale ; quelques années plus tard, il démontrait sur le pigeon l'existence de corrélation entre l'activité du système nerveux et les modifications biologiques, créant ainsi selon l'expression d'Henri Roger « une science nouvelle : la psychophysiologie ».

Cette nouvelle branche de la médecine vit de nombreux chercheurs parmi lesquels Hitzig, Fritch, David, Ferrier, Horsley, Goltz et Sherrington pour aboutir aux travaux de Setchenoff, de Bechterew et surtout de Pavlov et de son Ecole.

Ces derniers ont réussi, par la méthode des réflexes conditionnels, à démontrer l'action du milieu extérieur sur le milieu intérieur, par l'organisation particulièrement développée du système nerveux.

Ils ont insisté sur l'étroite cohésion de ces deux milieux, extrêmement dépendants l'un de l'autre. Ils ont étudié tout particulièrement l'influence des stimuli extérieurs, des « signaux » sur le développement des variations physiologiques nombreuses ; en particulier sur le plan biologique, ils ont précisé l'action de ces signaux sur l'évolution des constantes. Faisant appel aux deux grands états « d'excitation et d'inhibition » qui caractérisent le fonctionnement cellulaire, ils ont décrit l'action de nombreuses stimulations sensorielles simples ou complexes sur le devenir de certains réflexes dits « réflexes absolus ». Parmi ces derniers, citons les réflexes de défense, les réflexes alimentaires et les réflexes sexuels.

Ainsi de nombreux phénomènes rencontrés couramment furent mis en évidence ; leur étude a permis l'introduction en physiologie de la notion de réflexe conditionnel.

Cette méthode rend compte des immenses progrès des facultés d'adaptation animales, apparues parallèlement au développement du système nerveux. En effet, par son intermédiaire sensitivo-sensoriel, l'organisme est immédiatement renseigné sur l'arrivée éventuelle des agresseurs ou d'une nourriture possible et, par sa fonction motrice, il est également prêt à employer le comportement adapté (musculaire, glandulaire, circulatoire ou métabolique) nécessaire à la conservation de la vie.

En un mot, le système nerveux et surtout le cortex permettent une mise en jeu beaucoup plus efficace et beaucoup mieux orientée des grands réflexes absolus. Ces derniers ne sont donc plus seulement déclenchés par « l'excitant absolu » telle qu'une blessure pour déclencher le système de défense, ou un aliment en contact avec la bouche pour déclencher les réactions alimentaires, mais beaucoup plus simplement par la perception de l'image, de l'odeur ou du bruit, signifiant l'arrivée prochaine de cet excitant.

Ces auteurs ont parfaitement décrit l'influence des stimuli (son, odeur, bruit ou sensation) sur le déroulement des grandes fonctions biologiques : motricité - sécrétion glandulaire - circulation sanguine, etc...

Ces stimulations extérieures sont considérées sous leurs différents aspects, en particulier : l'intensité et la fréquence ainsi que l'action des combinaisons.

Enfin, ces auteurs ont insisté sur l'importance primordiale de l'état fonctionnel des centres nerveux sur le déroulement des phénomènes conditionnés. En effet, selon l'état de sommeil, de veille, de fatigue ou de repos des centres nerveux, on observe des modifications différentes, parfois même, totalement opposées, c'est ce que ces auteurs ont appelé : phase paradoxale et ultra-paradoxale.

Pavlov groupe sous le terme de relations cortico-viscérales, les relations entre les fonctions de vigilance et les autres fonctions de l'organisme, considérées dans leur ensemble. Le terme viscéral s'applique aussi bien aux viscères proprement dits qu'à tous les éléments libres ou fixés du corps.

Le cortex occupe ci une place prédominante dans le contrôle de la vie de relation. C'est lui qui reçoit toutes les indications venues de l'extérieur et c'est à lui qu'incombe la lourde responsabilité de déclencher et de diriger toute l'activité biologique en réponse à ces indications extérieures. Il n'en reste pas moins que ce rôle peut être modifié qualitativement et quantitativement par l'ensemble des fonctions neuro-humorales que le cortex a sous son contrôle.

L'action du cortex sur la périphérie a été largement étudiée, et en particulier de nombreux élèves de Pavlov ont étudié l'action sur l'activité périphérique des substances hormonales.

C'est ainsi qu'en 1939 Federov a montré que l'action hypoglycémiant de l'insuline était immédiatement supprimée sous narcose. La même année Lartchenko montrait la possibilité d'obtenir au sifflet une hypoglycémie réflexo-conditionnée. Cette même expérience a été reprise en 1950 par Sedina. En 1939 Broninski obtient chez le schizophrène en cure de Sakel, une hypoglycémie réflexe. En 1951 Leites injectant de l'insuline sur une carotide humoralement isolée, obtient une hypo-glycémie générale assez importante. S'il injecte en même temps que l'insuline une certaine quantité de Novocaïne, il n'obtient aucun résultat. Par contre, l'injection d'un mélange de sucre et d'insuline provoque une chute glycémique beaucoup plus importante. Cette dernière réaction nous semble particulièrement intéressante à considérer.

Enfin, nous avons obtenu dans le service du Docteur Achaintre, chez une schizophrène en fin de cure de Sakel, une hypoglycémie inférieure à 0,20, suivie d'un coma profond, en injec-

tant à la place de l'insuline quotidienne, 100 unités d'hormones somatotropes. A ces doses, il n'a jamais été observé à notre connaissance, d'action hypoglycémiante de ce produit.

Nous avons obtenu ce même phénomène plusieurs jours de suite en répétant la même injection, et finalement nous avons observé une extinction de la réaction au bout de 5 à 6 jours, avec réapparition progressive de l'action physiologique habituelle de l'hormone somatotrope.

Cette observation a été rapportée intégralement lors d'une séance de la Société de Neuro-Psychiatrie du Sud-Est. Nous en avons conclu à l'origine réflexo-conditionnée très probable de ce phénomène. Nous reviendrons plus loin sur ce cas.

Le rôle du système nerveux sur l'action périphérique d'autres groupes hormonaux a été également étudié.

Baïandonov a montré que l'hémisphérectomie bilatérale élève la sensibilité des animaux à la Thyroxine et permet des modifications métaboliques importantes.

Ce même auteur, en 1949 a vu une importante perturbation du fonctionnement testiculaire chez le coq hémisphérectomisé ; de plus il note la diminution notable de l'action des extraits testiculaires injectés.

Il existe encore de nombreux travaux étudiant l'action du système nerveux sur l'activité ou sur la sécrétion des hormones.

Inversement l'action des hormones sur le système nerveux central et sur l'excitation corticale a été longuement étudiée.

R.P. Olnianskaïa en 1950 a constaté l'augmentation de l'excitabilité corticale sur l'influence de la Thyroxine. Ces travaux sont à rapprocher de ceux pratiqués en France par Chauchard, portant sur les modifications de la chronaxie des centres nerveux, par l'utilisation de différentes hormones.

Cet auteur publie un travail complet sur la question, signalant en particulier l'action excitante de la Thyroxine sur le cortex et l'action inhibitrice des hormones antéhypophysaires, de la cortisone et de la désoxy-corticostérone à forte dose.

Des expériences physiologiques multiples ont poussé Pavlov et son Ecole à voir dans le cortex : « un secteur dirigeant qui tient sous sa compétence tous les phénomènes qui se produisent dans le corps... » (I.P. Pavlov, Œuvres complètes, page 410).

Cette même idée est développée dans le rapport de l'acadé-

micien K.M. Bikov à la session scientifique de l'Académie des Sciences de l'U.R.S.S., le 21 juin 1950.

Cet auteur précise : « Il est hors de doute que dans un organisme vivant tout secteur du système nerveux central en interaction avec d'autres secteurs, modifie dans une certaine mesure leur fonction dans tel ou tel sens et par cela même modifie la fonction de l'organisme tout entier. *Mais le secteur décisif* du système nerveux central est l'écorce des grands hémisphères, dans l'activité de laquelle se manifestent des particularités caractéristiques du processus de l'évolution du monde animal... »

Il ressort nettement de ces différents extraits que, pour Pavlov et son Ecole, le cortex reste l'organe particulièrement sensible et différencié, capable « d'analyser finement les stimuli qui lui viennent de la périphérie, capable aussi de déclencher, et surtout de contrôler, toutes les manifestations somatiques sur lesquelles il exerce une action déterminante... »

« Toutes les autres régions du système nerveux, et, en particulier, le sous-cortex jouent un rôle important sur le déroulement des phénomènes biologiques, mais *ils sont irrémédiablement soumis à la dominance corticale.* »

Pavlov a décrit le phénomène d'induction positive ou négative entre deux régions du cortex ; il explique aussi que l'état d'excitation d'un point du cortex entraîne l'inhibition dans son voisinage, et vice-versa ; dans un deuxième temps il a étendu aux relations du cortex au sous-cortex, ce phénomène.

On explique ainsi certains états d'excitation corticale associée à une inhibition sous-corticale, et plus particulièrement la réaction inverse, caractérisée par une inhibition corticale et une excitation sous-corticale intense.

Nous avons déjà dit que certains auteurs, en particulier Povorinki ont vu dans ce rapport cortex - sous-cortex, l'explication pathogénique du coma, (voir page 114). Pour cet auteur, la mise en activité végétative serait due à l'inhibition corticale profonde du coma. Nous verrons plus loin comment nous pouvons envisager cette question.

À côté de la conception pavlovienne de la dynamique corticale, nous devons citer le groupe, également fort important, des théories qui soutiennent la prédominance sous-corticale dans les phénomènes qui nous intéressent.

La confusion regrettable que de nombreux auteurs ont fait entre les fonctions de vigilance et la conscience réfléchie, nous incite à donner quelques précisions destinées à faire ressortir les caractères propres à chacune de ces fonctions :

La première, assurant une prise de contact directe avec le réel, représente l'élément communément trouvé chez la plupart des représentants de l'échelle animale.

La seconde, ne permet pas seulement la perception de la réalité concrète, mais réalise en plus, par un mécanisme d'abstraction propre à l'homme, la possibilité de « connaître l'existence même de ces fonctions ».

Si nous allons de la Sensation, qui représente à notre avis l'échelon primaire de la connaissance du réel, jusqu'à la Conscience réfléchie, qui représente actuellement le degré d'activité maxima, nous passons par différents états, au cours desquels nous voyons l'organisme exercer une activité de plus en plus marquée.

Dans la perception, il ne s'agit plus, comme dans la sensation, d'une simple activité réceptrice dans un territoire précis. L'intervention de combinaisons nouvelles et multiples, faisant appel à de nombreuses expériences passées, permet de donner une signification beaucoup plus complète et beaucoup plus utile à la stimulation primitive.

A un stade plus avancé, nous rencontrons le phénomène communément décrit sous le nom « d'attention ». On ne voit plus ici un organisme se bornant à recevoir et interpréter les données venant de l'extérieur. On assiste, au contraire, à une orientation élective de l'activité de perception vers un secteur choisi, et par conséquent « séparé ». Cette activité sélective ne s'opère pas d'une manière irraisonnée ; elle utilise une échelle de valeurs basée soit sur les renseignements du milieu extérieur, soit sur les données intéroceptives. Il se réalise ainsi une « véritable concentration » de la vigilance sur un segment du réel, ce qui permettra une observation meilleure du secteur étudié, accompagnée d'une séparation plus ou moins complète de la partie restante.

On est en droit de se demander si cette possibilité d'observer d'une manière très éclectique un segment séparé du milieu extérieur ne présente pas un morcellement du réel, réalisant, de ce fait, le premier pas vers la « pensée abstraite ». De nombreux

travaux rapportent le déclenchement des phénomènes d'attention à des stimulations de la substance réticulée. Nous verrons que cette région particulièrement remarquable par son action sur les fonctions de vigilance, peut expliquer le passage progressif d'une activité nerveuse primitivement réceptive et passive à un état beaucoup plus évolué, constructif et actif.

A l'extrême sommet des mécanismes « psychiques » se trouve la conscience réfléchie traduisant la connaissance par l'organisme de cette activité nerveuse elle-même.

Une étude approfondie de cette question sort du cadre de cette étude. Après cette mise au point, nous allons aborder l'exposé rapide des hypothèses soutenant l'origine sous-corticale des phénomènes de vigilance, en nous attardant sur l'action physiologique de la substance réticulée bulbo-méso-diencephalique.

Dans l'ordre d'ancienneté, nous citerons en 1901 les travaux de Haskevoc, et en 1909 et 1911 des publications de Reichardt et de Camus.

Le premier situe l'origine des fonctions psychiques dans le tronc cérébral et le second parle de centre régulateur mésencéphalique des fonctions psychiques. Par la suite, avec Sherington, Cannon, Massermann, Hess, ont été mises en évidence les modifications affectives profondes en rapport avec des stimulations méso-diencephaliques. Puis, vinrent les constatations neurologiques avec Fulton, Lhermitte, Riser, etc... Enfin, les travaux célèbres de Hess sur le mécanisme régulateur du sommeil ont véritablement ouvert l'étude anatomo-physiologique de cette vaste portion du système nerveux, appelée actuellement « système réticulé activateur central ».

Ce système groupe un grand nombre de connexions afférentes et efférentes, réalisant un ensemble anatomico fonctionnel extrêmement complexe.

C'est ainsi que l'on a pu mettre en évidence dans cette région un grand nombre d'afférences sensitivo-sensorielles distinguées des grandes voies de la sensibilité dont elles ne représentent, en fait, que des branches collatérales (Lindsley, Schreiner, Knowles, Magoun, 1950). Elles sont différenciées avant tout par la non spécificité de leur action.

Le système réticulé activateur central est divisé généralement en deux portions :

— une portion descendante qui contrôle essentiellement le tonus de posture ;

— une autre portion ascendante qui serait capable de déclencher et modifier les phénomènes de vigilance, et plus particulièrement les réactions d'attention.

Nous allons étudier plus spécialement ces deux grands systèmes permettant d'éclaircir la physiologie de la substance réticulée.

A. — LE SYSTÈME RÉTICULÉ DESCENDANT

Son rôle physiologique avait été entrevu en 1932 par Allen, mais ce n'est qu'à partir de 1946 que Rhines et Magoun ont précisé le rôle fonctionnel des différents segments qui le constituent. Ces auteurs différenciaient l'excitation de la partie centrale de la formation réticulée, qui était capable d'inhiber les phénomènes réflexes, et en particulier le tonus de posture. La partie latérale, au contraire, facilitait ces phénomènes et provoquait une exagération du tonus de posture.

En 1949 Lindsley, Schreiner, Magoun ont émis, comme conclusion à leurs travaux, l'idée qu'il existait une partie inhibitrice, siégeant dans le tronc cérébral inférieur et une partie facilitatrice, siégeant depuis cette même région jusqu'au mésodiencephale

Cette conclusion fut légèrement modifiée et assouplie par Jaspers qui, en 1954 précise la fonction essentiellement coordinatrice des afférences et son rôle de régulateur sur le tonus de posture. Il insiste en particulier sur le fait que les zones inhibitrices et facilitatrices sont en étroite corrélation fonctionnelle, permettant par leur combinaison la réalisation de mouvements complexes. Cet auteur soulève également l'hypothèse d'une bipotentialité fonctionnelle du même groupe neuronal.

B. — LE SYSTÈME RÉTICULÉ ASCENDANT

Après les constatations de Magoun relatives à l'existence d'une région facilitatrice, l'intérêt fut transporté non seulement sur cette partie supérieure de la formation réticulée comprenant bulbe et protubérance, mais encore sur tout l'espace com-

prenant le toit du mésencéphale, l'aire diencéphale basale (avec la région sous-thalamique et l'hypothalamus postérieur), les noyaux intra laminaire et réticulaire du thalamus, le noyau postéro ventral et le noyau réticulé antérieur.

Le rôle physiologique principal de cette région fut mis en évidence par Magoun en 1949 chez le rat. La stimulation amènerait indiscutablement des réactions d'éveil tant clinique qu'électro-encéphalographique. On obtient en particulier une désynchronisation des rythmes obtenus pendant le sommeil. La destruction dans cette région de la partie centrale du névraxe (dépourvue d'afférences somatiques) provoque immédiatement un état de sommeil clinique et électrique.

La destruction de la partie latérale, par où passent les afférences somatiques, ne provoque au contraire ni les attitudes ni les rythmes caractéristiques du sommeil.

Magoun avait ainsi défini l'action particulière de la formation réticulée ascendante dont l'excitation amène des réactions d'éveil caractéristiques et dont la destruction provoque un sommeil profond.

La partie thalamique et hypo thalamique s'est révélée particulièrement complexe et intéressante à étudier, tant sur le plan physiologique que dans le domaine pathologique. Déjà en 1943 Dempsey et Morisson avaient décrit sous le nom de « syndrome thalamique » le fait que l'excitation du thalamus provoquait une réponse corticale diffuse avec une longue période de latence.

Plus tard, Hunter et Jasper montrèrent qu'il était possible d'obtenir des crises de petit mal par la stimulation électrique de cette région. L'examen électro-encéphalographique montrait une perturbation du rythme spontané au niveau d'une grande partie du cortex, témoignant ainsi de l'activité de contrôle cortical dévolue à cette région.

En 1951 Starzl et Magoun affirment le fonctionnement global de tout le système de projection diffuse où « l'excitation de n'importe quelle partie, met en activité tout le territoire. »

On comprendra l'intérêt primordial de cette région, grâce aux interactions multiples existant par l'intermédiaire des afférences sensitivo sensorielles nombreuses, dérivées des grandes voies collatérales, et par les efférences à destination périphérique et corticale.

Cette activité dans le domaine de la vigilance se déroule parallèlement à une activité préparatoire importante dans le domaine somatique, permettant le déclenchement, par l'intermédiaire des voies descendantes, de phénomènes neuro-végétatifs moteurs, circulatoires ou endocriniens, caractérisant l'état d'alerte.

Enfin, si le système réticulé est capable de réaliser au niveau du cortex l'apparition des phénomènes cliniques et électriques que nous venons de décrire, certains auteurs (Levingston, French et Hernandez Peon) ont montré qu'il existe, outre les relations réticulo-corticales, des relations cortico-réticulés capables d'imposer au système réticulé un certain état de réceptivité.

Ainsi se trouve réalisée dans les deux sens une synergie anatomico-fonctionnelle étroite de ces deux vastes portions du système nerveux.

S'appuyant sur ces propriétés physiologiques, certains auteurs ont émis des interprétations diverses relatives au rôle physiologique du système réticulé. C'est ainsi que pour Azima, Cramer et Faure, le système réticulé peut être considéré comme « le lieu d'intégration impérative de « l'agir », le siège du déclenchement de l'acte. Un peu plus loin ces mêmes auteurs poursuivent : « le système réticulé peut être compris comme le support organique de la relation préaction-action. »

Nous envisagerons dans le paragraphe suivant les réserves qui nous paraissent opportunes quant à l'interprétation pathogénique de ces données expérimentales. Nous proposerons par ailleurs quelques modifications nous permettant d'aboutir à une conception du syndrome du coma.

III. — HYPOTHESES PERSONNELLES

Le système réticulé, support organique des réactions d'attention, est-il également celui de la liaison préaction-action ? Est-il selon l'expression d'Azima « le lieu de l'intégration impérieuse de « l'agir », le siège du déclenchement de l'acte » ? Ne peut-on pas, sans méconnaître la réalité physiologique, envisager d'une manière différente le rôle dévolu à cete vaste portion du système nerveux ?

Pour pouvoir répondre à ces multiples questions, il nous faut rappeler brièvement un phénomène de constatation courante. Lors de l'attention profonde, le système de vigilance est à son maximum d'activité alors que l'ensemble du système effecteur se trouve, non pas en activité, mais en « imminence d'activité », cette position dans le domaine moteur nous semble être la caractéristique dominante des états d'attention. Elle représente une situation bien particulière, profondément différente du repos et de l'action, véritable étape intermédiaire, préparant l'étape motrice, sans impliquer nécessairement par sa présence, une obligation quelconque pour l'organisme à entrer en phase active. L'attention représente seulement un état « d'attente motrice », de suspension préactive, permettant ultérieurement une utilisation meilleure et mieux adaptée des possibilités organiques.

On ne conçoit pas un organisme, commençant d'abord par agir puis, dans un deuxième temps, demandant à son système de vigilance une étude approfondie des données extérieures ; l'activité de vigilance au cours d'une action ne s'y rapporte pas directement : elle prépare toujours l'acte suivant.

Cette étape intermédiaire présente de multiples avantages. En adaptant mieux l'acte aux nécessités de l'heure, elle va permettre d'obtenir le maximum de résultats pour le minimum de dépense ; elle sera donc, pour l'individu normal, une source de profit et d'économie ; pour l'individu en infériorité, elle représentera parfois la seule possibilité de survie.

Situation de sagesse pour un organisme bien adapté, elle représente le plus souvent la seule position susceptible, devant un agresseur supérieur en ressources et en puissance, d'amener, par une utilisation mieux orientée, une issue favorable du combat. Qu'il s'agisse d'une infériorité réelle, comme dans le cas d'un agresseur plus puissant ou d'une infériorité relative, comme c'est le cas dans une situation nouvelle, temporaire et qui n'a pas été encore contrôlée. L'organisme, avant de se lancer dans une action aveugle aura recours aux données de vigilance. Ceci nous permet de comprendre tout l'intérêt porté sur la substance réticulé dont l'excitation physiologique permet immédiatement la mise en jeu de tous les mécanismes d'attention dont nous venons de voir l'importance. Elle peut se faire à la suite d'une stimulation venant du milieu extérieur ou par

un mécanisme interoceptif. C'est ainsi que la sensation de faim pourra déclencher la mise en jeu des réactions d'investigation, susceptibles de déterminer la découverte d'une nourriture possible. Il en est de même dans le domaine sexuel.

Cette activation des mécanismes d'attention par l'intermédiaire du système réticulé, se déroule chaque fois que l'organisme veut trouver en dehors de lui-même, les éléments nécessaires à la résolution d'un problème vital. Lorsque l'organisme a pris connaissance des caractéristiques du milieu extérieur il pourra, renforcé par ces éléments nouveaux, passer en période active. Une fois la mise en route du milieu intérieur déclenchée, l'activité biologique sera centrée sur les modifications multiples représentées par l'acte en cours. Dans le cas d'un combat les mécanismes de vigilance ne feront que persister à bas bruit toujours pour devancer, et préparer, une action future ; dans le cas d'une action « alimentaire » ils seront atténués du fait de la diminution progressive de l'état de besoin et par conséquent de recherches extérieures, comblé par l'apport de nourriture. Plus l'action intérieure sera engagée avec vigueur, plus les mécanismes de vigilance seront estompés. Dans le cas d'une action modérée, un certain degré de conscience persistera mais, dans l'éventualité d'une *action intérieure puissante*, cette activité sera fortement inhibée.

Si l'on voulait avoir une optique finaliste de la situation nous dirions qu'en cas d'activité intérieure intense, pendant la lutte contre une agression traumatique infectieuse ou chimique, le milieu extérieur perd tout l'intérêt qu'il présentait quelques instants avant l'introduction de l'agent stressant. Un danger extérieur, tel qu'il soit, ne pourra pas être supérieur au danger actuellement vécu ; par ailleurs, un secours extérieur et par conséquent à venir, ne serait pas capable d'éliminer l'agression immédiatement subie. Tout l'effort vital doit donc se porter sur le seul centre d'intérêt, en l'occurrence la lutte intérieure, en abandonnant la portion désormais inutile et, par suite, inexistante, du monde réel.

Nous pouvons ainsi expliquer les suppressions de conscience subites survenant lors d'une douleur intense ou d'une agression brutale. Dans le même ordre d'idée, nous dirons que chaque fois que l'organisme est violemment atteint, s'il veut faire immédiatement face à l'agresseur, il devra consacrer son acti-

vité tout entière à la seule lutte dans le domaine biologique ; de ce fait, il mettra temporairement au repos tout le secteur assurant les relations avec le milieu extérieur ; c'est ainsi qu'il supprimera son activité de veille.

Nous ne conserverons pas cette optique finaliste que l'on pourrait nous reprocher, pour donner une interprétation pathogénique des mécanismes du coma ; une étude clinique approfondie nous a montré que lors des agressions violentes nous assistions en même temps à une mobilisation neuro-végétative intense et à la mise en veilleuse des fonctions de vigilance, il ne s'agit pas là d'une hypothèse, il s'agit d'une constatation d'ordre clinique et biologique.

Pour la plupart des auteurs classiques cette disparition des mécanismes de veille est un phénomène déficitaire, secondaire à une perturbation chimique ou mécanique, s'expliquant par une atteinte, lésionnelle ou non, du système nerveux.

Elle s'exercerait selon les auteurs et surtout selon les époques, sur différents secteurs.

Pour nous, le coma représente au contraire un mécanisme essentiellement actif, fonctionnel, témoignant l'effort intense fourni par l'organisme tentant de rétablir l'équilibre du milieu intérieur perturbé.

Tous les dosages biologiques, tous les examens cliniques que nous avons vu pratiquer sur des malades en coma insulinaire, nous ont démontré la concordance habituelle de l'évolution de la vigilance avec l'effort biologique intense amenant un retour à l'homéostasie.

C'est en cours de coma que nous assistons à la réascension progressive des grandes constantes biologiques. La température, la glycémie, la kaliémie, après une période de stabilisation, remontent progressivement vers leur niveau normal. Nous n'avons pas laissé évoluer pendant un temps suffisant nos comas pour constater, comme l'ont fait Seggiaro-Machado-Delay, le rétablissement des chiffres normaux, voire même leur dépassement. Cependant tous les examens concordent pour indiquer au cours du coma un effort maximum de l'organisme qui provoque l'inversion des phénomènes consécutifs à l'injection d'insuline. Nous voyons au cours du coma les signes manifestes de la mise en jeu de tout le système hyperglycémiant ; on observe en particulier pendant cette phase, la disparition de la tendance

vagale, l'inversion du type sympathicotonique de la réponse au réflexe occulo-cardiaque, la diminution des éosinophiles circulant et de la vitesse de sédimentation, témoignant de la forte sécrétion des gluco-corticoïdes surrénaliens.

Dans les cas favorables cet apport puissant s'avère efficace, et c'est alors qu'apparaissent au maximum les signes de récupération biologique. Lorsque la durée d'évolution est suffisante, il n'est pas rare de le voir aboutir à un réveil spontané.

Dans les cas moins heureux, cette lutte s'avère incapable de provoquer l'inversion de l'action pharmacodynamique du produit. Il s'ensuivra un syndrome d'épuisement biologique caractérisé par un effondrement persistant de la température et de la glycémie, une aggravation des signes du coma et des troubles de l'hémodynamique avec des réactions d'œdème cérébral.

Il semble que ce type de réaction relativement fréquent, indique sinon la faillite complète, du moins l'insuffisance temporaire des systèmes chargés d'assurer le retour à l'état d'équilibre homéostasique, en particulier il indique la persistance du syndrome vagale sans possibilité d'inversion. C'est aussi dans ce cas que peuvent apparaître des complications cardio-vasculaires graves, du type **syncope**.

Cette réaction s'observe fréquemment en début de coma insulinaire ou lorsque le coma s'aggrave. Elle n'indique pas forcément l'épuisement organique. En effet dans le coma insulinaire thérapeutique on interrompt le traitement au bout d'une heure environ après l'apparition des premiers signes de coma, ce qui ne laisse pas à l'organisme le temps matériel de rétablir son équilibre. Seggiaro et Macchado laissent évoluer spontanément les comas insuliniques ; dans ces cas ils obtiennent après 5 à 15 heures de coma le retour à l'état normal et le réveil.

Les constantes reprennent peu à peu leur valeur normale et fréquemment l'hypertension intra-cranienne et l'œdème cérébral sont remplacés par l'hypotension intra-cranienne et une diminution du volume cérébral.

Un autre fait demanderait une explication : Pourquoi certains comas persistent-ils malgré le retour à un état d'équilibre du milieu biologique ?

Nous trouverons là encore une preuve du caractère actif du coma. Une fois l'équilibre interne rétabli, l'organisme, pour des raisons inconnues, persiste parfois dans son effort désormais inutile.

Dans ce cas il arrive à dépasser le niveau d'équilibre et présente alors des réactions hyperglycémiques inverses à celles observées dans les comas ordinaires. En particulier, nous pensons que le coma avec hypo-tension intra-crânienne consécutive à une hypertension, s'explique facilement de ce point de vue fonctionnel. On comprend également pourquoi certains organismes qui ont retrouvé un niveau glycémique normal font, dans la soirée, un nouvel effort hyperglycémique et un coma (cas cité par Claude et Rubinovitch).

Inversement, une absorption de liquide sucré provoque normalement le réveil du coma sans réascension brutale du niveau glycémique, voire même avec une diminution de celle-ci. Dès l'absorption du liquide sucré, l'effort de l'organisme secouru par l'apport exogène devient inutile, dans ce cas l'effort hyperglycémiant va être rapidement supprimé permettant ainsi le rétablissement des fonctions de vigilance normale, sans avoir pour autant remonté sa glycémie à une valeur ordinaire. Lorsque la glycémie baisse au moment du resucrage, il s'agit d'une brusque inversion de l'activité biologique se traduisant par le passage rapide en phase hypoglycémiant et vagale, objectivé par le dosage biologique et, sur le plan mental, par le réveil.

Un phénomène voisin explique les réveils spontanés avec des glycémies inférieures à 0,20 ; après la chute glycémique initiale l'organisme déclenche dans le premier temps la lutte pour rétablir son équilibre, ce qui provoque plus ou moins rapidement l'apparition du coma. Ce phénomène explique alors la persistance d'une glycémie stabilisée à 0,40 par exemple.

Si brusquement, pour des raisons inconnues, l'organisme cesse ses réactions hyperglycémiantes, ce qui est objectivé par la chute thermique et glycémique brutale, il peut reprendre son activité de veille normale, ce qui se traduit par le réveil spontané, tout en ayant un chiffre glycémique extraordinaire, inférieur à 0,20.

La tendance hyperglycémiant devient dans certains cas, prédominante ; nous verrons persister alors les réactions comateuses quelle que soit la valeur de la glycémie. Nous rencontrerons un phénomène semblable lors de l'étude du coma diabétique.

Nous voyons dans ces cas le resucrage devenir de moins en moins actif, les réveils apparaissant de plus en plus lentement

et il n'est pas rare d'aboutir finalement au coma post hypoglycémique dans lequel l'organisme persiste dans son effort malgré un apport important de glucose exogène. Nous nous trouvons alors en présence du coma dit irréversible.

La question que l'on peut se poser est alors de savoir pourquoi l'injection de glucose ne peut pas faire cesser les réactions. Nous croyons pouvoir éclaircir en partie ce problème en reprenant l'étude du coma.

Nous avons vu précédemment que si le coma impliquait un effort violent de la part de l'organisme en vue de rétablir un équilibre perturbé, cet effort n'avait pas, forcément une efficacité suffisante.

Certains malades font donc un effort considérable sans réussir cependant à remonter leur courbe et si l'on ne venait pas les aider par un apport exogène, ils ne pourraient, malgré tous leurs efforts, neutraliser l'agression.

Dans ces cas nous avons parfois remarqué une sensibilité extraordinaire au glucose ; inversement, si un effort puissant ne fait remonter que très peu la glycémie, il sera susceptible d'être arrêté par une quantité minime de glucose.

Chez les malades qui ont une réponse périphérique satisfaisante, nous constatons parfois une mauvaise sensibilité au glucose, en particulier lorsque ces possibilités hyperglycémiantes sont associées à une simple diminution de la vigilance, sans qu'il soit nécessaire à l'organisme, de recourir au coma. C'est le cas des malades dits « insulino-résistants » qui, nous l'avons vu, font de très mauvais comas et surtout, de mauvais réveils.

Il se développe peu à peu chez ceux-ci une insensibilité au glucose qui entraînera facilement l'apparition des comas « irréversibles ».

Quelle que soit la quantité de glucose injecté, ils persisteront dans leur effort hyperglycémiant et dans leur coma. Il y aura intérêt dans ces cas d'envisager un traitement particulier, capable de faire céder cette réaction.

Nous venons de voir rapidement comment on pouvait comprendre les différents phénomènes cliniques et biologiques observés au cours de la cure de Sakel. De notre étude nous pouvons conclure à l'existence d'un coma, réaction constructive et active se déroulant en même temps que de nombreuses manifestations permettant un retour à l'état d'équilibre homéostatique.

Il est commode de faire appel aux mécanismes neurologiques que nous avons précédemment étudié pour expliquer ce double effet. Après une injection d'insuline, l'organisme, dans une première phase, répond par une inhibition du type vagale hypoglycémisante, hypothermisante, au cours de laquelle apparaîtront :

— soit des modifications propres au sommeil, avec inhibition concomitante des fonctions de vigilance et des fonctions végétatives ;

— soit, chez d'autres malades, des réactions d'hyper attention avec inhibition végétative témoignant d'une mise en œuvre de la fonction activatrice de cette partie du système nerveux, dans laquelle nous avons vu le rôle prédominant joué par la substance réticulée, en relation anatomique et fonctionnelle étroite avec le cortex cérébral.

Dans une deuxième période, un effort de rétablissement homéostasique, nous fait assister à l'inhibition active, de tout l'ensemble anatomico-fonctionnel responsable des phénomènes d'attention. Nous pouvons supposer en particulier l'existence d'une inhibition fonctionnelle et non d'une lésion du système réticulé bulbo-mésodiencephalique ou du cortex.

Cet effort biologique intense sera ainsi le corollaire naturel de la perte de conscience et nous permet d'expliquer de ce fait, les mécanismes intimes du coma.

Lorsqu'il s'agit d'autres comas, la même pathogénie peut être alléguée, en particulier dans le cas des comas exogènes, toute agression toxique, infectieuse ou traumatique pourra déclencher les modifications que nous avons pu observer sous l'action de l'insuline. La même phase d'inhibition primaire sera suivie dans un deuxième temps par un effort nécessaire pour le rétablissement de l'état biologique normal.

Nous devons faire une place particulière au traumatisme crânien. En effet, ce dernier peut amener à la fois la réaction fonctionnelle que nous venons de décrire et à la fois la réaction lésionnelle par atteinte directe du système nerveux. Il en sera de même toutes les fois qu'un coma, n'aboutissant pas à un état d'amélioration sur le plan végétatif, se traduira par l'apparition de troubles anatomiques graves et irréversibles.

Cependant nous pensons qu'avant cette période irréversible, il existe une période fonctionnelle et réversible.

Dans le cas des comas endogènes, nous pensons que la mise en tension du système végétatif est déclenchée par un mécanisme inconnu, difficile à mettre en évidence.

Dans le cas du coma, diabétique par exemple, on assiste d'abord pendant de longues années à une activation progressive du système hyperglycémiant, amenant les modifications caractéristiques du diabète. L'effort hyperglycémiant se traduira par :

— une inhibition partielle de la sécrétion pancréatique d'insuline ;

— par une diminution de l'absorption périphérique du glucose et probablement en modifiant certaines actions diastasiques ;

— par une augmentation plus rare de facteurs hyperglycémiant hypophysaires (de l'hormone somatotrope par exemple). Enfin, les facteurs surrénaux pourront également intervenir amenant par une sécrétion anormalement forte des gluco-corticoïdes, une augmentation de la glycémie.

Le déclenchement d'origine nerveuse de tous ces phénomènes nous semble très important, il entraîne les modifications classiques de l'équilibre métabolique réalisant le diabète sous ces différentes expressions : diabète simple, diabète maigre, diabète hypophysaire, etc... Chacune des variétés envisagées pouvant être compliquée par la variété voisine.

Cette optique ne méconnaît aucun des grands symptômes décrits dans la littérature classique, elle se borne à constater dans un premier temps la mise en tension du système hyperglycémiant dans un seul secteur ou dans sa totalité. Cette activité serait responsable des modifications biologiques propres au diabète.

Après une première période de troubles réversibles nous avons une organisation irréversible du processus, c'est ainsi qu'un pancréas fonctionnellement inhibé pourra secondairement présenter une atrophie définitive de sa fonction insulino-sécrétrice. Un trouble métabolique périphérique pourra également devenir irréversible.

Tous ces phénomènes expliquent les modifications anatomi-

ques trouvées lors de l'autopsie de ces malades. Peu à peu cette activité hyperglycémiant va s'intensifier amenant, sauf dans des cas très rares, une aggravation du phénomène.

L'organisme qui faisait, pour une dose d'insuline adaptée à ses besoins, une inhibition hypoglycémiant satisfaisante, va présenter une période secondaire de plus en plus marquée. Ainsi apparaîtront, comme au cours de la cure de Sakel, les phénomènes d'insulino-résistance. En même temps, des doses d'insuline, même minimales, risqueront d'entraîner une réaction secondaire notable, déclenchant, si le malade n'a pas eu la précaution de prendre une certaine quantité de sucre au moment de son injection, le classique « coma insulinaire » du diabétique.

Au contraire, si la réaction hyperglycémiant est ralentie comme dans la cure de Sakel par une absorption de glucose, les phénomènes consécutifs à l'action de l'insuline ne se développent pas. S'il survient un accident supplémentaire, tel qu'un traumatisme, une infection, un excès alimentaire, nous obtenons une brusque réactivation de la tendance hyperglycémiant habituelle. Dans ces cas le coma pourra apparaître.

Il est possible de penser que le coma diabétique reconnaît des mécanismes pathogéniques très voisins de ceux que nous avons décrits pour le coma insulinaire.

Le premier se différencie du second par l'apparition plus spontanée des troubles et par son évolution en général à un niveau glycémique supérieur à 2 gr. Cette différence du chiffre glycémique de base peut expliquer les caractéristiques cliniques existant dans ces deux sortes de comas (déshydratation intense, acidose). On pourrait d'ailleurs expliquer la symptomatologie du coma diabétique en examinant la tendance des différentes constantes pendant le coma insulinaire.

La déshydratation notable du coma diabétique pourrait être la traduction et l'aboutissement de l'effort de déshydratation que nous avons constaté dans l'étude clinique de la cure de Sakel. Il en est de même pour la kaliémie, la glycémie, la température, etc...

Pour le coma urémique nous pensons qu'il s'agit également de la mise en jeu brutale du groupe métabolique voisin assurant le catabolisme protéique. Comme pour le coma diabétique ce paroxysme apparaît souvent au décours d'un état hyperazotémique chronique. La seule différence avec le coma diabétique

serait son orientation tout spécialement dirigée sur le métabolisme protéique.

Les différences cliniques et biologiques existant entre ces 2 comas s'expliquent très facilement en tenant compte de cette orientation divergente.

Différents auteurs (Guy Tardieu) ont montré que ni l'urée ni les corps azotés qui en dérivent ne sont capables, sauf à des doses énormes, de déclencher l'apparition des comas, il ne saurait donc être question là encore, d'un coma secondaire à une intoxication urémique ou autre.

Par ailleurs, la valeur absolue de l'urée variable au cours des comas, passe par des maxima qui ne correspondent pas avec le maximum des troubles de la conscience. Bien au contraire, il est fréquent de trouver des améliorations cliniques importantes correspondant avec des azotémies maxima.

Ce phénomène peut s'expliquer très facilement : comme nous l'avons vu pour le coma insulinique il se peut qu'à la suite des efforts intenses du système nerveux, on n'obtienne pas une réponse périphérique immédiate. C'est ainsi qu'en période de coma l'urée, bien qu'élevée, pourra ne pas être à son taux maximum. Par contre, pourront apparaître de brusques reprises de l'efficacité périphérique qui permettront de neutraliser immédiatement le processus nerveux déclenchant. Par exemple, nous avons vu qu'une augmentation glycémique peut correspondre à une sédation de l'effort hyperglycémiant, de même on est en droit de penser qu'une augmentation de l'azotémie pourra s'accompagner d'une diminution notable des mécanismes végétatifs qui la produisent, par un mécanisme d'auto régulation particulièrement fréquent en physiologie.

Ainsi pouvons-nous expliquer à la fois l'apparition du coma et l'absence fréquente de concordance entre le maximum des signes cliniques et biologiques.

Là encore, nous retrouvons dans le coma un phénomène actif, primaire et orienté ne correspondant nullement à l'intoxication, à l'épuisement passif de l'organisme par une substance exagérément sécrétée ou ingérée.

Nous pourrions étendre cette conception à tous les comas connus ; selon cette optique, les comas exogènes seraient dus à une hyper activation réactionnelle de l'organisme en vue du retour à l'homéostasie.

Les comas endogènes traduiraient la brusque activation, peut-être réactionnelle à une cause inconnue, des phénomènes pathologiques évoluant depuis un temps variable.

Nous ne voudrions pas terminer cet essai d'interprétation sans parler de la crise d'épilepsie. On connaît l'action épiléptogène de certaines substances chimiques ou de certains agents physiques (traumatisme, électricité), on peut penser que lors d'une agression de nature particulière (peut-être d'action très rapide et brève) l'organisme va répondre par une première période d'inhibition rapide et brutale suivie immédiatement de la réaction tendant à provoquer le retour des constantes à la normale.

Dans le domaine moteur cette action se manifeste par deux temps. Un temps préparatoire tonique et un temps actif clonique. Dans le domaine végétatif il se traduit par la « crise végétative », bien décrite par Delay et Soulaïrac, au cours de laquelle nous voyons entre autres, une hyperactivité du système de défense. Cette dernière période représente à notre avis l'équivalent de ce que nous observons lors des comas.

Il est à noter que dans l'électrochoc, la perte de conscience est immédiate. Cela peut être du à l'agression d'emblée très intense et brutale qui réalise une inhibition totale immédiate de l'activité mentale et somatique, et, dans un deuxième temps seulement se déroulerait le coma post-critique.

Nous devons réserver dans cette étude pathogénique une place à certains comas observés dans le décours d'une cure de Sakel. Nous avons signalé précédemment le cas d'une de nos malades en fin de cure de Sakel, qui avait présenté, à la suite d'une injection de 100 unités d'hormone somatotrope exactement les mêmes réactions cliniques que lors de son injection d'insuline.

Nous avons conclu dans la publication faite à ce sujet à l'origine « conditionnée » du coma ainsi obtenu. A ces doses, l'hormone somatotrope n'a jamais, à notre connaissance, été considérée comme substance hypoglycémiante. Bien au contraire, elle s'avère toujours dans ces conditions d'utilisation nettement hyperglycémiante. Il avait donc fallu une intervention extrêmement active de l'organisme pour inverser totalement le rôle pharmacodynamique du produit.

Nous avons pensé à un mécanisme de conditionnement pour

expliquer cette inhibition glycémique profonde (— de 0,20) cette chute thermique en 34°8, ce coma présentant toutes les caractéristiques du coma insulinique et enfin ce réveil normalement obtenu par une injection de sérum glucosé intraveineux.

Un faisceau d'arguments que nous reproduisons ici nous a incité à adopter cette manière de voir. La malade avait déjà eu plus de 30 injections qui toutes s'étaient déroulées dans des conditions identiques quant à l'horaire, le personnel, la couleur, la quantité et le point d'injection du produit.

Toutes ces conditions pouvaient laisser espérer la formation dans l'organisme d'une de ces « liaisons temporaires » qui serait pour les auteurs pavloviens le substratum anatomico-fonctionnel des mécanismes de conditionnement. Dans ce cas précis, on ne peut s'empêcher d'évoquer un rapprochement entre la piqure et son rituel quotidien et l'apparition ultérieure des phénomènes hypoglycémiques et comateux.

Ce phénomène ne s'est renouvelé que pendant quelques jours (cinq) aboutissant rapidement à une diminution et une inversion pouvant s'expliquer par l'extinction progressive d'un réflexe conditionnel non entretenu et le retour aux propriétés pharmacodynamiques normales de l'hormone somatotrope.

Quelque temps après la reprise du traitement normal, une injection d'eau distillée, qui fut capable de provoquer l'apparition d'une hypoglycémie à 0,50, d'une hypothermie et d'une sudation importante, ne parvint pas cependant à déclencher le coma. Par contre, l'hormone somatotrope injectée de nouveau permettait d'obtenir les phénomènes précédemment décrits. Devant cette action moindre de l'eau distillée, nous avons évoqué une différence physico-chimique du produit ; nous avons pensé en particulier à la nature protéique de l'hormone somatotrope.

Cette apparition après un temps préparatoire suffisant, cette persistance temporaire, cette extinction progressive nous avait incité à décrire l'existence d'un « coma » hypoglycémique réflexo-conditionné.

Comment peut-on concilier cette éventualité avec la conception d'un coma, « réaction d'adaptation maxima », dont nous avons longuement parlé.

Si l'on étudie les faits de près, on s'aperçoit que dans le cas précis que nous venons de citer, l'apparition du coma, si elle

venait dans un temps secondaire, déclancher la reprise des phénomènes hyperglycémiant, n'indiquait certainement pas l'effort maximum d'un organisme en vue de neutraliser l'action nocive d'une agression. Puisque la chute thermique et glycémique ne correspondent pas à l'effet pharmacodynamique du produit, on ne peut certainement pas dire que pour neutraliser cette inhibition dont le caractère actif est ici absolument évident, l'organisme devait faire appel à toute l'énergie dont il disposait. Il nous faut au contraire admettre qu'après un certain nombre d'injections, suivies d'une inhibition thermique et glycémique, l'organisme avait recours sans nécessité à cette méthode désormais classique pour lui qu'est le coma, pour faire secondairement sa réascension homéostasique. Dans ce cas, la suppression des fonctions de vigilance ne traduit pas l'effort de l'organisme devant la nécessité impérieuse pour lui de neutraliser à tout prix l'agression. Elle représente au contraire la répétition d'un phénomène journalier au cours duquel l'inhibition de la vigilance associée à la mobilisation végétative permettait le retour à l'homéostasie.

L'existence du coma que nous appellerons par conditionnement n'infirme en rien notre conception pathogénique des comas. Elle montre au contraire, qu'il est possible à certains organismes de réagir après une période suffisante à l'injection d'une substance normalement inefficace exactement comme il le ferait à l'injection d'une substance active habituelle. Tout se passe comme si l'organisme prenait peu à peu « l'habitude » de faire un coma pour extérioriser son effort de rétablissement homéostasique, et cela même lorsque l'importance de l'agression ne justifie plus cette inhibition des fonctions de vigilance.

Cette capacité de certains organismes peut expliquer l'apparition d'une sensibilité exagérée à l'insuline qu'il est fréquent de rencontrer en fin d'insulinothérapie, à tel point que Sakel, décrivant le déroulement du traitement insulinique, parlait de « la période de réduction des doses ». L'existence après un grand nombre de séances, de réactions conditionnées peut expliquer l'apparition de l'hypoglycémie, de l'hypothermie et enfin du coma malgré des doses minimales d'insuline.

Une de nos malades qui, en début de traitement, ne faisait de comas qu'au-dessus de 120 unités, pouvait en faire, après 50 séances, pour 15 unités seulement. Dans ce cas, la répétition

de séances et le conditionnement qu'elle entraîne permet d'expliquer que des doses fortement réduites s'avèrent actives chez certains malades en fin de cure.

A l'opposé, certains malades acquièrent au contraire par « l'entraînement progressif » de leur système hyper-glycémiant la possibilité de surmonter leur agression tout en faisant des efforts de moins en moins marqués. Ces types de malades, pour des doses d'insuline sans cesse augmentées, seront capables de ne présenter aucun trouble dans le domaine de la vigilance. Ils seront alors déclarés « insulino-résistants ».

La forme de coma par conditionnement s'oppose à la variété classique que nous appellerons « coma par nécessité ». Elle ne traduit pas l'effort maximum de l'organisme en vue de rétablir un équilibre perturbé. Elle représente au contraire une solution de simplicité (nous dirions volontiers de facilité) qui n'a pas du tout la même signification dans la hiérarchie des mécanismes de l'adaptation.

Le coma par nécessité représente l'effort d'adaptation immédiat et profond ; c'est lui qui apparaîtra chaque fois que l'organisme, brutalement agressé s'engagera dans une lutte sans merci.

Le coma par conditionnement est au contraire la forme de réaction à long terme, due à une acquisition progressive, consécutive à la répétition d'une agression et des mécanismes chargés de la neutraliser. Il représente ainsi non pas une solution d'extrême urgence, mais un comportement acquis par « l'habitude » biologique.

Le coma par nécessité avec son corollaire : l'insulino-résistance, apparue lorsque l'organisme présente une augmentation satisfaisante de sa fonction hyperglycémiante, représente certainement la forme d'adaptation la plus fine. Elle indique dans toutes ses manifestations l'effort d'un organisme adaptant l'ensemble de ses possibilités à l'importance de son agresseur.

Le coma par conditionnement représente une réponse stéréotypée, valable seulement pour un type d'agression. Il semble donc être l'indice d'une réaction d'adaptation segmentaire particulièrement développée.

Ces deux variétés de coma ne font que reproduire la grande opposition existant entre les réactions d'adaptation immédiate

et les réactions conditionnées. La première nécessite de la part de l'organisme une activité permanente sans cesse renouvelée, orientée et contrôlée selon les nécessités du moment. Elle devra pour cela faire appel à toutes ses facultés présentes, à toutes ses expériences passées pour pouvoir résoudre au mieux la difficulté immédiate.

A l'opposé, le même organisme pourra dans certaines conditions se référer à un seul segment de son passé, à une seule expérience, bien particulière, fréquemment renouvelée, et dont il possède parfaitement la solution. Cette attitude lui permettra comme dans le cas du coma par conditionnement de résoudre selon une technique fortement éprouvée par une longue pratique un problème se rapprochant du problème habituel. Cette dernière attitude présente le gros avantage de demander à l'organisme le minimum de nouveauté dans son mode de réaction et le minimum d'effort, ce qui entraînera le maximum de sécurité dans son exécution. Il représente certainement la position d'économie idéale pour un organisme vivant dans les conditions à peu près semblables (cas du coma journalier thérapeutique). Mais il diminue considérablement de valeur pour l'organisme en présence de la vie et de toutes ses manifestations.

Nous terminerons cette étude entre ces deux variétés de coma en disant qu'elles correspondent chacune à une réalité bien déterminée. Situation d'urgence ou situation de sécurité, elles représentent les deux aspects opposés mais synergique de l'activité organique, les deux chemins différents permettant d'assurer le retour à l'état d'équilibre indispensable au maintien de la vie.

L'existence de ces deux formes de coma insulinique permet d'expliquer dans un autre domaine l'efficacité extrêmement variable de la cure de Sakel. Certains auteurs signalent en effet les résultats très intéressants après un nombre faible de comas (trente séances), d'autres sont au contraire partisans d'un nombre fortement augmenté, 80 et même 100. On est en droit de se demander si cette efficacité variable selon les auteurs et selon les malades ne pourrait pas s'expliquer par l'apparition de l'un ou l'autre type de coma dont l'action thérapeutique pourrait être inégale.

Cette étude des différents comas nous permet d'envisager une hypothèse concernant la pathogénie de ces syndromes couramment rencontrés sous des expressions cliniques fort diverses. Elle nous conduit ainsi à un essai de conception dynamique des comas que nous allons rapporter.

ESSAI DE CONCEPTION DYNAMIQUE DES COMAS

Nous rappellerons tout d'abord l'importance que nous avons attachée dans ce travail à une observation dynamique et non pas statique des phénomènes.

Cette optique nous permet de rendre parfaitement compte des caractéristiques biologiques du coma tout en les intégrant dans un ensemble clinique nettement individualisé.

Le coma tel que nous le concevons n'est pas un « état » et il ne saurait de ce fait être défini par l'utilisation d'une terminologie impropre à faire ressortir son caractère éminemment évolutif.

Il représente une « tendance » avec tout ce que ce terme comporte d'effort, d'activité et de mobilité sans jamais préjuger de son efficacité.

Tendance, il se manifestera avant tout par son évolution progressive au sein d'un organisme en voie de modification dans son milieu intérieur.

Effort, il se traduira par la mobilisation complète de toutes les ressources, de toutes les possibilités organiques, aboutissant progressivement à l'élimination fonctionnelle, de ce qui ne concerne pas directement son action.

Actif, il ne représente pas l'aboutissement d'un épuisement organique mais d'un mode de fonctionnement nouveau, capable de déterminer l'apparition de modifications biologiques permettant l'acquisition d'un état d'équilibre optimum.

Mobile, il peut apparaître et se développer selon les besoins immédiats, sans tenir compte des critères imposés par l'existence des « constantes ». Ainsi nous le verrons se manifester dans des situations parfois diamétralement opposées comme c'est le cas pour les comas insuliniques et diabétiques.

Glycémie à 0,20, glycémie à 3 gr., l'effort hyperglycémiant se déroulera avec la même ampleur, le même dynamisme, ne s'arrêtant le plus souvent qu'après avoir amené l'organisme à une situation nouvelle, peut-être plus compatible avec ses besoins immédiats.

Dans tous les domaines, le coma traduira cet effort d'adaptation maximum, essentiellement actif, constructif et positif, dans lequel la suppression de la vigilance par un mécanisme fonctionnel ne fait que traduire la polarisation temporaire de l'activité biologique sur le milieu intérieur.

INCIDENCES THERAPEUTIQUES

Cet aspect positif et fonctionnel des comas nous a permis d'envisager sur le plan thérapeutique un certain nombre d'applications.

Le fait de savoir que la réaction hypoglycémiant à l'insuline est nettement augmentée par la présence de glucose nous fait mieux comprendre la nécessité d'aborder le traitement d'un coma diabétique non seulement par l'introduction d'une forte quantité d'insuline, mais aussi par l'administration préparatoire d'une forte dose de sérum glucosé. Cette injection de glucose pourrait paraître pour le moins inopportune à forte dose dans le cas d'un coma diabétique. Les méthodes classiques de traitement préconisent l'association de sérum glucosé d'une manière proportionnelle à la dose d'insuline employée. Nous pensons pour notre part qu'une injection préparatoire, permettant une augmentation temporaire de la glycémie destinée à freiner l'effort hyperglycémiant, favoriserait dans une mesure importante l'action hypoglycémiant de l'insuline secondairement injectée. Cette méthode devrait permettre une diminution des doses d'insuline employée tout en favorisant une apparition rapide de l'hypoglycémie et l'abolition des signes de coma.

Cette technique n'empêche absolument pas de pratiquer à côté de ce traitement de base l'ensemble de thérapeutiques destinées à la réhydratation du malade. De plus, on pourra ajouter un mélange de cocarboxylase, de vitamine B 1 et de glutamate de soude dont l'action favorisante sur l'assimilation du glucose sera d'un appoint appréciable.

En ce qui concerne le traitement du diabète, nous avons, chez trois malades diabétiques, essayé de provoquer une augmentation fonctionnelle de la tendance hypoglycémiant en faisant précéder l'injection d'insuline par l'absorption d'une certaine quantité de liquide sucré. Nous faisons l'injection d'insuline lors du maximum de la courbe hyperglycémie pro-

voquée. Cette technique nous permettait d'associer l'action sédatrice du glucose à l'action inhibitrice primaire de l'insuline. De cette manière, nous avons obtenu une augmentation journalière de plus en plus marquée de la flèche hypoglycémique post-insulinique, sans qu'il soit nécessaire de recourir à une augmentation des doses. Les courbes d'hyperglycémie provoquées ont été chez ces trois malades améliorées après un à deux mois de traitement d'une façon notable. Nous devons reconnaître que l'état mental des sujets n'a pas été modifié par ce traitement.

L'utilisation du sérum glucosé nous a semblé également capable d'inhiber dans une certaine mesure les réactions hyperazotémiques. Nous attribuons cette action classique du sérum glucosé à un effet sédatif sur l'ensemble du système végétatif. Pour les auteurs qui soutiennent l'existence d'une néo-glucogénèse importante à partir des protéines, l'injection de glucose pourrait rendre inutile l'effort de l'organisme tendant à produire par un catabolisme azoté exagéré une forte néo-glucogénèse. Dans ce cas, il faudrait admettre l'existence (sans qu'il y ait de troubles du métabolisme glucidique évident) d'un hyper-catabolisme azoté destiné uniquement à corriger un métabolisme glucidique insuffisant. Cette insuffisance pourrait, comme dans le cas du diabète, ne pas être absolue (puisque dans ce cas l'organisme ne se met pas en phase hyperglycémiant à la suite d'une hypoglycémie réelle), mais il faudrait admettre l'existence d'un trouble glucidique relatif, ne correspondant pas à une baisse visible de la glycémie.

Dans un autre ordre d'idées, nous pouvons considérer que l'alcool glucosé est capable de déclencher l'inhibition et la mise en repos neurovégétative que l'on observe au cours du traitement du delirium tremens. Il ne s'agit d'ailleurs pas là d'une simple hypothèse, mais il existe de nombreux travaux décrivant, après une ingestion d'alcool, une première phase d'inhibition de courte durée, suivie dans un deuxième temps de la réaction secondaire qui amènera en plus des modifications de constantes l'apparition sur le plan mental des signes d'ivresse, voire même de coma alcoolique.

Nous avons vu à propos du traitement du coma diabétique l'importance particulière de certaines vitamines (en particulier, la vitamine B1 et de son autre forme d'utilisation : la cocar-

boxylase) et de l'acide glutamique. L'action de ces produits sur différents comas est actuellement bien connue. Elle s'explique certainement par leur action inhibitrice sur le système végétatif par l'effet de facilitation qu'ils exercent dans l'absorption et l'utilisation des sucres. Nous pensons qu'un rôle anti-carentiel ne suffit pas pour expliquer leur action thérapeutique. Nous avons vu en effet apparaître deux delirium tremens après 10 à 15 jours de traitement vitaminique intense.

Nous réserverons une place toute particulière aux thérapeutiques dont le rôle essentiel sera de venir inhiber l'hyperactivité des centres végétatifs. Parmi ces thérapeutiques, nous citerons en premier l'utilisation des mélanges déconnectants et de l'hibernation artificielle.

De nombreux auteurs ont publié l'action parfois remarquable de ces traitements sur l'évolution de certains syndromes végétatifs aigus tels que les délires aigus azotémiques, le coma oxycarboné, les comas post-hypoglycémiques, les comas vasculaires et traumatiques, le delirium tremens et la neuro-toxicose du nourrisson... Nous pourrions certainement prolonger cette énumération.

Que faut-il penser de cette action parfois sensationnelle, parfois aussi, inopérante de cette méthode !

Les propriétés des mélanges « déconnectants » sont assez nombreuses ; celles auxquelles nous pensons, seront avant tout en rapport avec l'action inhibitrice et neuroplégique de ses substances. Si l'on s'en réfère aux nombreux auteurs qui ont abordé cette question (Mlle Courvoisier, Ph. Decourt, H. Laborit, G. Tardieu) cette action s'exerce très nettement à la fois dans le domaine central et périphérique. Le produit le plus actif du mélange semble bien être la chlorpromazine ou 45.60 R.P., mais son action est considérablement augmentée et étendue par la combinaison à d'autres substances telles que le dolosal ou le 3.277 R.P. (phénergan). L'injection par perfusion intra-veineuse selon la technique préconisée par Laborit s'est avérée dans certains cas très utile dans les états neurovégétatifs aigus. Il nous semble commode si l'on s'en rapporte à notre hypothèse d'expliquer son action thérapeutique au cours des comas par l'action fortement inhibitrice du mélange sur l'apparition et le déroulement de la phase secondaire hyperglycémiant et protéido-catabolique. La mise au repos du système nerveux amène

rapidement le retour à la normale des constantes et permet de ce fait le réveil des malades.

Nous avons eu l'occasion de traiter plusieurs cas par cette méthode, en particulier M. D..., qui avait présenté un coma post-hypoglycémique grave avec hyperthermie et surtout une forte hypertension (24) compliquée d'un œdème pulmonaire aigu. Cette dernière complication a toujours été considérée par les auteurs classiques comme une éventualité redoutable. L'installation immédiate d'une perfusion avec le mélange :

— 45.60 R.P. (100 mmgr.)

— Dolosal (une ampoule)

— et 3.277 R.P. (Phénergan) 2 ampoules,

dans un ballon de sérum glucosé isotonique a amené la transformation immédiate de la scène clinique avec, dans un premier temps, sédation de l'œdème pulmonaire, baisse de la température, et dans un deuxième temps, après la suppression progressive de la perfusion, le retour à un état de vigilance normal.

Dans d'autres cas, nous avons associé ce mélange déconnectant à la réfrigération amenant le plus souvent nos malades avec température allant de 29° à 32°. Les résultats obtenus furent variables. Sur 22 hibernations que nous avons pratiquées à l'Hôpital du Vinatier, 13 ont été suivies dans des cas graves, de succès. Parmi les 9 cas restant, il s'est souvent agi de décisions tardives et survenant chez des malades moribonds, en particulier dans un delirium tremens à 42° de température depuis plusieurs heures.

Il y aurait certainement intérêt à essayer l'action du mélange déconnectant dans la plupart des syndromes végétatifs accompagnés de perte de connaissance.

Sans parler des cas actuellement publiés, nous pensons qu'il serait intéressant d'essayer ce traitement en particulier pour les comas diabétiques. Il nous semble que dans ces derniers, l'association au cocktail lytique en milieu glucosé d'une dose d'insuline suffisante pourrait s'avérer beaucoup plus active que le traitement classique. Nous n'avons malheureusement pas pu essayer cette thérapeutique, n'ayant pas eu récemment de coma diabétique à traiter.

Même dans les cas de coma barbiturique, on a contrôlé (Ber-

nard, Rambert et Pequignot) l'action favorable de l'hibernation artificielle. Cette indication pourrait paraître dangereuse. Néanmoins, elle s'explique facilement d'après notre conception. En effet, après l'injection d'une quantité massive de barbituriques, l'organisme réagit dans un premier temps par une phase d'inhibition du type sommeil et dans un deuxième temps vont apparaître les mécanismes d'inversion tentant de rétablir l'équilibre perturbé. C'est alors qu'apparaissent les signes cliniques du coma. Les substances du cocktail lytique empêchant pendant le déroulement de la phase inhibitrice l'apparition de la période secondaire auraient amené, utilisées à cette période, le phénomène décrit sous le terme de potentialisation. Par contre, utilisées en pleine phase secondaire, elles s'avèrent parfaitement capables de couper court au déroulement de l'effort végétatif intense et au coma. Cette conception explique d'une part l'action potentialisatrice primaire de ces substances actuellement bien connue et l'effet en apparence contradictoire sur le coma. Il s'agit donc là d'une propriété particulièrement intéressante à considérer.

Nous ne donnons ici qu'un aperçu relativement court des incidences thérapeutiques pouvant découler de la conception pathogénique des comas que nous avons proposée. Elle pourrait également s'étendre au traitement de la plupart des affections où l'on peut soupçonner l'effort biologique de l'organisme dans un secteur quelconque de son activité. Il serait par ailleurs très intéressant de connaître les raisons profondes de cet effort qui nous permettrait d'obtenir, comme les médecins psychosomaticiens, une connaissance beaucoup plus humaine du problème et une thérapeutique plus adaptée.

CONCLUSIONS

I. — L'étude physiopathologique du coma au cours de la cure de Sakel nous conduit à envisager les *caractères dynamiques et positifs du coma* : il ne s'agit pas d'une explication finaliste, mais d'une interprétation tirée de la stricte observation des faits.

II. — *Le coma n'est pas une défaite* : Il ne traduit pas plus la défaillance de l'organisme sur le plan biologique que sur le plan de la vigilance. Il ne représente pas l'aboutissement inéluctable d'une lutte stérile.

III. — *Le coma est un phénomène actif*. C'est la réaction d'adaptation maxima permettant la mise en œuvre de tout le système de défense. Cet effort de l'organisme se déroule soit en réponse à une agression, comme dans les comas d'origine exogène, soit d'une manière spontanée en apparence, dans les comas d'origine endogène.

IV. — Nous aboutissons à la perspective d'une double réalité :

1° le *coma par conditionnement* déterminé par la perception avant tout *corticale* de toute une série de phénomènes extérieurs ;

2° le *coma par nécessité* qui traduit le désintérêt relatif pour les événements extérieurs et lointains d'un organisme profondément engagé dans une lutte pour retrouver son équilibre perturbé.

Dans ce dernier cas, il faut évoquer l'influence particulièrement nette de la *substance réticulée bulbo-méso-diencephalique* qui, si elle ne semble pas jouer un rôle déclenchant, n'en constitue pas moins le système de liaison indispensable pour réaliser la fusion complète des données de la vigilance et de l'activité organique.

V. — Cette étude permet, dans un premier temps, d'observer, la liaison fonctionnelle étroite existant entre l'état de vigilance et les constantes du milieu intérieur. Dans un second temps, elle objective l'effet d'une activité intérieure intense sur les relations avec le monde extérieur.

VI. La physiopathologie des comas ainsi envisagée donne une nouvelle orientation thérapeutique et apporte des éléments nouveaux dans la conception de l'unité somato-psychique de la personne humaine.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
DECHAUME.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 25 Juin 1955

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ACCORNERO. — Experimental histopathological researches on insulin shock. *American Journal of Psychiatry* (A.J.P.), 94, 130, 1938.
- ACHAINTRE et DUBOR. — Société de Neuropsychiatrie de la Région Lyonnaise. 30 janvier 1955.
- ALLEN. — Origin and destination of the secondary visceral fibers on the guinea pig. *J. Comp. Neurol.*, 35, 275-311, 1932.
- ASCHENBRENNER. — Insulitod und Menstruation Der Nervenarzt, 13, 58, 1940, Compte rendu *Revue Neurologique*, R.N. 77, 52, 1945.
- AZIMA, CRAMER et FAURE. — Evolution psychiatrique, Fascicule 1, 1955, p. 121.
- BEIGLBOCK and DUSSIK. — The physiology of the hypoglycemic shock in the treatment of schizophrénie. *A.J.P.* 94 (suppl.), 328, 1938.
- BERNARD. — Le test de Thorn. *Gazette Médicale de France*, G.M.F., 57, 1155, 1950.
- BILLET J., LAFON et BILLET B. — *Annales Médico-Psychologiques* (A.M.P.). Etude biologique de la cure de Sakel, 1953, Tome I, 175-196, 289-304.
- CHAUCHARD. — Analyse des effets de l'hypoglycémie sur les centres nerveux. *A.M.P.*, 100/1, 52, 1942.
— *Annales Endocrinologie* 1951, 823.
- CLAUDE et RUBINOVITCH. — Thérapeutique biologique des affections mentales.
- CLOUTIER. — Le coma post-hypoglycémique dans la cure de Sakel, 1954.
- COMBEMALE, WAREMBOURG et PARSY. — Recherches sur le mécanisme d'action de l'insulinothérapie (Congrès l'Alger). *A.M.P.* 96/1, 537, 1938.
- COSSA et BOUGEANT. — Recherches cliniques et expérimentales sur le mécanisme d'action de la cure de Sakel. *A.M.P.* 98/2, 193, 1940.
- DAMASHEK, MEYERSON and STEPHENSON. — Insulin hypoglycemia mechanisms of neurologie symptoms. *A.N.P.* 49, 186, 1943.
- DELAY et MOREAU. — Sur le mécanisme du coma hypoglycémique. *A.M.P.* 104/2, 520, 1944.

- DELAY, PUECH, VERDAU et BRION. — Le syndrome d'hypotension intracranienne dans le coma insulinaire. *Enc.* 38/7, 261, 1948.
- DELL P. — « Corrélation entre le système végétatif et le système de la vie de relation : mésencéphale, diencéphale et cortex cérébral ». *Journal de Physiologie*, 44, 471, 557, et 1952.
- DEMOLE. — Démence précoce, hypoglycémie, insuline, vitamine B 1. *Archives Suisses de Neurologie et de Psychiatrie. A.S.N.P.*, 39, 44, 1937.
- DEMPSEK et MORISSON W. — Production of rythmically cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Am. J. Physiology*, 135, 293, 300, 1942.
- FRED FRISCH. — *Thèse* Toulouse, 1953.
- GEORGI. — The problem of convulsions and insulin therapy. *A.J.P.* 94 (suppl.), 67, 1938.
- HUNTER et JASPER. — Effects of thalamic stimulation in inanesthetized animals. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 1, 305, 324, 1949.
- LABORIT H. — Réactions organiques à l'agression et aux chocs, 1953.
- MALPERTUY. — *Thèse* Lyon, 1954.
- MORSIER (de) and BERSOT. — Cerebral disorders in provoked hyperinsulinism. *A.J.P.* 94 (suppl.), 143, 1938.
- POVORINSKI. — *Journal de Neurologie et de Psychiatrie Korsakoff*, janvier 1953.
- PUECH, MORICE, THUILLIER, SIZARET. — Accident de l'insulinothérapie ou de l'électrochoc et troubles de l'hémodynamique cérébral. *A.M.P.*, 1949, p. 273.
- REZNIKOFF and SCOTT. — Experience with intravenous use of crystalline zinc-insulin in hypoglycemic treatment of schizophrenia. *P.Q.* 16, 399, 1942.
- RHINES R. et MAGOUN H.W. — « Brain stem facilitation of cortical motor response ». *J. Neurophysiol.*, 9, 219-229, 1946.
- SCHMIDT. — L'histopathologie du choc insulinaire. *A.M.P.*, 94/2, 658, 1936.
- SEGGIARO y MACHADO. — Tratamiento de las enfermedades mentales por medio de comas hipoglicémicos prolongados, 1955.
- SELYE. — Stress. Un vol. *Acta* (Montréal), 1950.
- The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J.C.E.*, 6, 117, 1946.
- STARK et BARRERA. — Use of potassium in protracted insulin coma. *A.N.P.*, 62, 280, 1949.
- STARZL T.E., TAYLOR C.W. et MAGOUN H.W. — « Collateral afferent excitation of the reticular formation of the brain stem ». *J. Neurophysiol.*, 14, 461-477, 1951.
- STARZL et MAGOUN. — « Organisation of the diffuse thalamic projection system. *J. Neurophysiol.*, 14, 133-146, 1951.
- TARDIEU Guy. — *Thèse* « Les comas », Paris, 1942.
- TELATIN. — On som biochemical changes in insulin shock. *A.J.P.*, 94 (suppl.), 328, 1928.

- WESPL. — Preliminary report on observation of autonomic functions in the insulin shock treatment of schizophrenic patients. *A.J.P.*, 94, 335, 1939.
- WHITE, GILLILAND et EWALT. — Sodium amytal as a causative factor in Some cases of prolonged insulin coma. *J. Nerv. Ment. Disea.*, 112, 245, 1950.
- WORTIS. — Respiratory metabolism of excised brain tissue. *A.N.P.*, 33, 1022, 1935.

TABLE DES MATIERES

Avant-propos	13
Rappel clinique	15
Etude du coma insulinique	49
Hypothèses pathogéniques	107
Incidences thérapeutiques	143
Conclusions	149
Bibliographie	151

— Imprimerie BOSC Frères —
42, Quai Gailleton — LYON

